Structuration des processus de décision : Le cas de la transfusion sanguine française (1950-1985)

François Mangin

▶ **To cite this version:**

François Mangin. Structuration des processus de décision : Le cas de la transfusion sanguine française (1950-1985). Gestion et management. HEC PARIS, 2004. Français. NNT : 2004EHEC0007 . pastel-00994786

HAL Id: pastel-00994786
https://pastel.hal.science/pastel-00994786

Submitted on 22 May 2014

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

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

ECOLE DES HAUTES ETUDES COMMERCIALES

THESE
(Tome 2)

POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR ES SCIENCES DE GESTION

Nouveau doctorat (arrêtés du 30 mars 1992, du 21 juillet 1999 et du 25 avril 2002)

Sujet

STRUCTURATION DES PROCESSUS DE DECISION

Le cas de la transfusion sanguine française (1950-1985)

Candidat

FRANÇOIS MANGIN

Jury

Président
Roland REITTER
Professeur, Ecole des Hautes Etudes Commerciales

Directeur de thèse
Jean-Pierre NIOCHE
Professeur, Ecole des Hautes Etudes Commerciales

Rapporteurs
Hervé LAROCHE
Professeur, Habilité à Diriger des Recherches, ESCP-EAP

Gérard de POUVOURVILLE
Directeur de Recherche au CNRS

Suffragants
François GREMY
Professeur, Université de Montpellier 1

Marie-Angèle HERMITTE
Directeur de Recherche, CNRS

2004

TABLE DES MATIÈRES
TOME II

Les années 1981-1983 465

Un réseau transfusionnel français sur la défensive 465

Comment restructurer le réseau ? 465

Les réactions au discours de Lisieux 465

Le rapport Garretta 467

À la DGS : nouveaux projet de réforme et nouveaux responsables 471

La mise à jour de l'encadrement technique du réseau 473

La révision des normes et ses difficultés 473

Nouveaux produits et nouvelles techniques 477

Les prélèvements et les collectes. 478

Les hémophiles et leurs perspectives pour les années 1980 479

Une décennie pleine de promesses 479

Le traitement prophylactique, un nouvel enjeu ? 479

Des atteintes hépatiques fréquentes mais finalement bénignes ? 480

Vers une inactivation virale des concentrés ? 484

Les hémophiles avec inhibiteurs : une énigme persistante 486

La situation des hémophiles français 487

L'AFH et les concentrés : passer du « rêve » à la réalité. 487

Les hémophiles français et l'hépatite 491

Le ministère et les importations 491

Les maladies transmissibles par transfusion 493

Les hépatites : recherches et débats au niveau international 493

Le RTF et les maladies transmissibles par transfusion 498

Le paludisme 498

Les hépatites virales 499

L'apparition du SIDA : un nouveau risque transfusionnel ? 501

La découverte de la maladie 501

Un syndrome américain qui apparaît dans des groupes bien déterminés 501

Une maladie présente aussi en France ? 505

Le SIDA et la transfusion sanguine : Premières réactions américaines 506

Quelles conséquences pour les hémophiles américains ? 506

La conférence organisée par le CDC : Alerte sur la transfusion sanguine américaine ? 508

Les premières recommandations 510

L'évolution des connaissances scientifiques 512

Le SIDA, une maladie d'origine virale ? 512

Les hémophiles et la transfusion face au SIDA 514

Le système transfusionnel français face au SIDA 521

La presse et la médiatisation du risque transfusionnel 521

Premières réactions du réseau transfusionnel 524

Une étude épidémiologique sur les hémophiles 524

L'intervention de la presse : ne faut-il pas prendre des mesures préventives ? *525*
Le point de vue des chercheurs français sur le SIDA *527*
L'AFH face à de nouveaux enjeux 528
Poursuite des polémiques sur l'efficacité du RTF *528*
La prophylaxie, un nouvel enjeu *530*
Débats et prises de position de l'AFH *531*
La prophylaxie : la marche irréversible du progrès thérapeutique 532
Les hémophiles français et le SIDA : un état des lieux 533
Quelle politique de production au regard des enjeux actuels ? 537
Pour une offre de produits adaptée à l'évolution des thérapeutiques 538
Les premières mesures de prévention en France 540
Des initiatives d'abord isolées *540*
Le SIDA et la transfusion française : état des lieux début 1983 ..... *542*
Les premières mesures et les réactions *544*
L'affaire de l'Hévac B 550
Des plasmas américains à haut risque pour des produits vitaux ? *550*
Des enjeux multiples... ..... *552*
La compétition franco-américaine à l'origine d'un « mauvais polar » ? *554*
L'évolution des connaissances scientifiques 556
Incertitudes étiologiques autour du SIDA 556
Le SIDA et les produits sanguins : données scientifiques, recommandations et décisions 557
Les hémophiles et le congrès de la Fédération mondiale *558*
Des anomalies lymphocytaires largement répandues chez les hémophiles *561*
Aux États-Unis : pas de rappel systématique des produits suspects ni de dépistage indirect *562*
De nouveaux cas de SIDA, et l'identification d'anticorps anti-HTLV *564*
La situation à la fin de l'année aux États-Unis et en Grande-Bretagne *565*
Les perceptions françaises 568
Les informations diffusées par la presse 568
Le système transfusionnel 571
Le premier cas de SIDA chez un hémophile français *571*
Retours sur les débats de l'assemblée générale de l'AFH *571*
La mise en place d'une instance informelle de coordination Transfusion-Hémophiles et le lancement d'études cliniques *574*
Les perceptions à la fin de l'année *575*
Analyse IV : le SIDA, quelle menace pour la transfusion? 581
Le SIDA est-il un nouveau risque transfusionnel ? 581
L'analyse épidémiologique du CDC : données, interprétations et hypothèses complémentaires 581
La construction des groupes à risque *581*
La transmissibilité par voie sanguine : une hypothèse à la recherche de données *581*
Une étiologie et une histoire naturelle toujours inconnues 584
L'AFH : une nouvelle menace, un nouveau partenaire 584
La prophylaxie, ultime étape dans l'émancipation de l'hémophile 585
La construction sociale de l'innocuité des concentrés par la communauté internationale des spécialistes de l'hémophilie 586
L'hépatite chez l'hémophile : des données finalement rassurantes *586*

Les concentrés et le SIDA : incertitude scientifique et stratégies rhétoriques de réduction de l'ambiguïté ... *589*
L'abandon des concentrés : une suggestion sans réel fondement scientifique ... 590
Des anomalies immunologiques trop générales pour incriminer les concentrés ... 590
Le SIDA, une maladie très rare provoquée par une susceptibilité individuelle très rare ? ... 592
1983 : une année stratégique pour l'AFH ... 593
Un nouvel enjeu : réduire la menace du SIDA ... *593*
L'alarmisme de la presse et son impact sur les hémophiles ... 593
Des données présentées sous un jour rassurant ... 594
Une remise en place du débat dans un cadre éprouvé ... 595
Face au RTF : de l'affrontement à la coopération tactique ... *596*
Des médecins traitants impliqués et informés ... *597*
L'année de la victoire pour l'AFH? ... 598
Le réseau transfusionnel : négocier avec l'AFH un rythme de croissance de la production ... 599
Un réseau toujours hétérogène sous une pression croissante ... 599
Les importations, un indicateur stratégique qui passe au rouge ... *599*
La sécurité et la qualité des produits : le poids du paradigme ... *601*
L'hépatite non-A non-B : des données et des risques ignorés ... 601
La qualité des produits : éviter des normes contraignantes ... 602
Le RTF face au SIDA : des décisions sous contrainte ... 603
Le précédent américain : pas de preuves, mais des mesures de prudence... très prudentes ... *603*
En France : un état des lieux rassurant, mais une presse alarmiste ... *605*
Le RTF face aux « donneurs à risque » : informer ou interroger ? ... *606*
Face aux hémophiles : du refus des concentrés à la négociation du rythme d'augmentation de la production ... 608
Le SIDA dans l'affrontement RTF-AFH : ressource ou contrainte ? ... *608*
De l'affrontement à la négociation d'un compromis ... *609*
La DGS et le ministère : retour au « laissez faire » originel ? ... 610
La fin d'une époque interventionniste ... 610
La DGS face au SIDA ... 611
La cellule SIDA et sa perception du risque ... *611*
Une circulaire prise sous pression ... *613*
La DGS et le traitement des hémophiles ... 614
Conclusion ... 615
Janvier 1984 – mars 1985 ... 617
Le SIDA, un risque transfusionnel désormais reconnu ... 617
Quelle place pour le facteur viral dans l'apparition du SIDA ? ... 617
La transfusion sanguine face au SIDA ... 620
La perception américaine : un risque qui ne peut être exclu, mais qui demeure largement exagéré ... *620*
Le point en France : la séance de la SNTS consacrée au SIDA ... *625*
La situation des hémophiles ... 625
La transfusion sanguine « ordinaire » ... 628
Un bilan sur les pratiques de dépistage des ETS ... 631
Les expériences de dépistage sérologique des donneurs à risque ... 633
Que faire face à une énigme étiologique ? ... 636
Premiers dépistages d'anticorps chez les hémophiles français ... *638*

L'hypothèse virale confirmée ? L'annonce de la découverte du HTLV-III 639
Faut-il prendre de nouvelles mesures préventives ? 642
Les produits antihémophiliques et le chauffage des concentrés *642*
Les autres dérivés sanguins *645*
La situation en France 646
L'AFH : « maintenir le cap » dans un contexte troublé *646*
La réforme du RTF : un impératif pour relever le défi des biotechnologies *650*
L'été des congrès 652
Les premiers dépistages viraux, et leurs interprétations 652
Transfuseurs et hémophiles face aux risques de la transfusion : les congrès de Munich et de Rio 654
Les hémophiles : état des pratiques thérapeutiques et nouvelles données *654*
La transfusion sanguine et le congrès de Munich *656*
Le congrès de la Fédération mondiale de l'hémophilie à Rio *659*
La situation en France 664
La transfusion sanguine *664*
Les études menées sur les hémophiles français *667*
L'AFH : face aux rumeurs, des certitudes et des espoirs *670*
Un fait nouveau : la séropositivité 672
La recherche sur le SIDA face la séropostivité 672
Les hémophiles : une forte séropositivité, des produits inactivables ? 675
Les effets du chauffage sur les rétrovirus *675*
L'ampleur de la séropositivité chez les hémophiles *678*
La transfusion sanguine face au SIDA et aux hépatites 681
La situation en France à la fin de l'année 1984 684
L'autosuffisance en vue ? *684*
Faut-il revoir les mesures de prévention contre le SIDA ? *685*
Les médecins d'hémophiles face à la séropositivité des hémophiles : quelle attitude adopter ? *690*
Face aux futurs moyens de prévention, attente et préparatifs 695
Quelle politique pour réduire les risques des receveurs ? 695
Faut-il mettre en place un dépistage sérologique de l'anti-LAV/HTLV-III chez les donneurs ? *695*
Quels produits utiliser pour la thérapeutique de l'hémophilie ? *699*
La situation en France début 1985 708
Le réseau transfusionnel français *710*
Tensions au CNTS 710
Le RTF face aux enjeux de la concurrence 714
La prise de conscience du risque dans les hôpitaux parisiens 717
L'AFH et les produits chauffés *720*
Analyse V : 1984, l'année des anticorps 725
Du SIDA à l'infection par le LAV/HTLV-III : nouvelles incertitudes 725
Une nouvelle énigme : la signification de la séropositivité 725
Face aux incertitudes, le choix d'une interprétation rassurante 727
L'AFH et les médecins face à la séropositivité des hémophiles 728
Un environnement international évolutif 728

La séropositivité des hémophiles : l'interprétation rassurante d'une donnée menaçante. ... *728*
La séropositivité : la preuve d'un contact des hémophiles avec le virus impliqué dans le SIDA ... 729
Une hypothèse ad-hoc : l'inactivation du virus par le processus de production des concentrés ... 730
La justification a posteriori du refus de s'inquiéter des anomalies immunocellulaires ... 731
Les produits chauffés : de nombreuses incertitudes ... *731*
L'efficacité du chauffage : des résultats décevants sur l'hépatite, pas de preuve scientifique pour le SIDA ... 731
Des produits qui demeurent controversés ... 733
Les hémophiles français et leurs médecins face à ces nouvelles données ... 734
Les études cliniques et leurs résultats ... *734*
Quelle stratégie face à des données perturbantes mais équivoques ? ... *736*
Des spécialistes du SIDA rassurants ... 737
La modification des pratiques thérapeutique : une option très coûteuse aux résultats incertains ... 737
Les effets pervers d'une communication constamment rassurante de l'AFH ... 738
Un dilemme difficile pour les promoteurs des concentrés ... 740
Le choix de l'abstention et du silence ... 741
Une décision collective, sans influence extérieure, connue de spécialistes du SIDA ... *741*
Un impératif qui demeure : rassurer les hémophiles ... *743*
Le réseau transfusionnel face a de nouvelles menaces ... 745
À l'étranger, des organismes de transfusion dans l'expectative face aux risques viraux ... 745
Une perception du risque toujours limitée aux cas de SIDA cliniques ... *745*
Le dépistage généralisé du LAV/HTLV-III est-il justifié ? ... *746*
Le réseau transfusionnel français face à de nouveaux enjeux ... 749
Le SIDA : un risque d'une « extrême rareté » qui s'avère cependant bien réel. ... *749*
Une sélection clinique des donneurs décevante et peu appliquée ... 749
La découverte fortuite de données moins rassurantes ... 751
Les concentrés chauffés : une menace qui se précise sur la voie de l'autosuffisance ... *752*
Un nouvel enjeu, les biotechnologies ... *755*
La DGS entre volontarisme et attentisme ... 756
Les enjeux en matière de transfusion : réduire les importations et relever le défi biotechnologique ... *756*
La DGS et le risque de SIDA post-transfusionnel ... *758*
Conclusion ... 760
Mars 1985 – décembre 1985 : des décisions qui seront controversées ... 763
Le SIDA, un risque de plus en plus présent pour la transfusion ... 763
Faut-il instaurer le dépistage des dons du sang en France ? ... 763
L'émergence du dossier « dépistage » ... *763*
La transfusion sanguine, une « source incontrôlable de contamination de masse » ? ... 763
Une annonce prématurée ... 765
Quelle politique de prévention du SIDA post-transfusionnel en France? ... *768*
Le dépistage : enjeux et prérequis techniques ... 768
La DGS dans l'attente des expertises de la SNTS ... 772
Un dossier aux enjeux multiples ... *774*
La « guerre des tests » : une « compétition acharnée » autour des faux positifs ? ... 774
La stratégie de Diagnostic Pasteurs ... 776
Le lancement d'une étude comparative des tests disponibles par les experts de la SNTS ... 779

L'état des connaissances et la conférence d'Atlanta 780
Les hémophiles et le chauffage des facteurs de coagulation *780*
Le dépistage sérologique des dons du sang *782*
Le SIDA et la conférence d'Atlanta *783*
Les décisions en cours d'examen en France 788
Une pression croissante en faveur du dépistage *788*
La « guerre des tests », une « formidable entreprise commerciale » ? 788
Le dépistage doit-il être généralisé ? 790
Des pressions croissantes d'Abbott et des responsables du réseau transfusionnel 790
La position de Diagnostics Pasteur 794
Quel sera l'impact sanitaire d'un dépistage généralisé ? 795
L'intervention du premier ministre 798
Une « période désagréable pour les receveurs » 799
La réunion interministérielle du 9 mai 800
Le traitement des hémophiles : quelles modalités en attendant le dépistage systématique et le chauffage des concentrés? *803*
Des pools français statistiquement contaminés 803
L'AFH et la « motion du 10 mai » 807
La situation des hémophiles et des transfusés 809
À l'étranger *809*
Des hémophiles en contact avec le LAV/HTLV-III depuis le début des années 1980 809
Quelles décisions prendre en matière thérapeutique ? 811
En France, des données de plus en plus inquiétantes *812*
Des contaminations transfusionnelles de plus en plus nombreuses 812
Face au SIDA mais aussi à l'hépatite non-A non-B, quelles politiques de dépistage des donneurs de sang ? 817
Quelles décisions prendre ? **820**
Le secrétariat d'État à la santé et les avis des experts 820
L'agenda décisionnel de la DGS : outre le dépistage, le chauffage des concentrés *820*
L'avis du Comité national d'éthique sur l'information des personnes séropositives *821*
Le rapport du groupe d'experts de la SNTS (rapport Habibi) *824*
La protection de l'approvisionnement en sang 824
L'information du donneur, les enquêtes transfusionnelles, et les polytransfusés 825
Les risques liés aux produits 826
Les conséquences financières 828
Le comité d'experts du Conseil de l'Europe *829*
L'état des connaissances sur le SIDA et l'avis de chercheurs *829*
Le discours de Bordeaux : quelle politique en matière de transfusion sanguine ? *831*
Les hémophiles et leur traitement 838
Le CNTS et les produits non chauffés en stock *838*
L'assemblée générale de l'AFH *843*
Les décisions : annonces et mises en oeuvre **847**
Le temps des décisions 847
Un nouveau problème : les collectes en prisons *847*
Le dépistage, une décision qui devient inévitable *849*
Des tests techniquement equivalents ? 849
La relance de la DGS : des décisions « extrêmement souhaitables » 851
Des journaux qui deviennent accusateurs 852
Une décision « politiquement irrésistible » 855

Quelle politique pour les produits antihémophilques ? le CNH du 19 juin ... *858*
Le RTF face au dépistage et aux produits chauffés : la CCTS du 20 juin ... *861*
Des décisions à leur application... ... 864
La difficile mise en œuvre de la décision du dépistage annoncée par le premier ministre ... *864*
Le traitement des hémophiles et les difficultés posées par la double distribution ... *874*
Les arrêtés du 23 juillet. ... *882*
Les prélèvements dans les prisons ... *888*
Après les décisions de juin-juillet : retour à la normale ? ... **892**
La situation internationale ... 892
Quel traitement pour les hémophiles ? ... *892*
Réduire les risques de SIDA grâce aux produits chauffés ... 892
Les hépatites, un risque toujours présent et qui a été sous-estimé ? ... 896
La qualité des tests de dépistage et la séroprévalence chez les donneurs de sang ... *900*
Quel avenir pour les séropositifs ? ... *903*
En France, un automne sous le signe du SIDA ... 904
L'onde de choc du SIDA ... *904*
« Parier contre la peur » et la fatalité du SIDA ... 904
L'affaire des détenus séropositifs de Bordeaux-Gradignan ... 908
La panique va-t-elle gagner la France ? ... 908
L'action des autorités publiques ... *912*
L'audit du CNTS par l'IGAS ... 912
La réflexion sur le dépistage en dehors des dons du sang ... 914
Les prélèvements dans les prisons ... 915
Le suivi des décisions de juin-juillet ... 917
L'AFH : retour sur les actions menées jusqu'à l'été. ... *919*
Le RTF : premiers bilans des mesures prises durant l'été ... *926*
L'état des connaissances scientifiques et de leur vulgarisation ... 929
Les décisions de la fin de l'année ... 932
La circulaire du 2 octobre ... *932*
Quels produits pour la thérapeutique de l'hémophilie ? ... *934*
Le RTF et les risques infectieux associés à la transfusion sanguine ... *936*
L'inscription du test de dépistage à la nomenclature ... *940*
Analyse VI : retards et écoulement des stocks ... **943**
L'infection par le LAV/HTLV-III et le SIDA : des liens encore très incertains ... **943**
Les hémophiles, le SIDA et les produits chauffés ... **945**
À l'étranger ... 945
Les anticorps chez l'hémophile : fausse séropositivité ou signe d'une infection liée à une fatalité individuelle, débouchant rarement et lentement sur le SIDA ? ... *945*
Les produits chauffés : une transition lente, compliquée par le risque d'hépatite non-A non-B ? ... *945*
En France, l'AFH et les médecins confrontés aux conséquences du passé ... 947
Chronologie (rappel des principales dates) ... *947*
La « motion du 10 mai » : une pression responsable sur le RTF ... *949*
Une nouvelle menace : la médiatisation du risque que présentent les donneurs français ... 949
La double distribution jusqu'au 1er octobre : une décision inspirée de l'étranger ? ... 950
L'information de l'AFH sur la situation des produits français et les données accessibles ... 951
Les conséquences d'une double distribution ... 953
De la motion du 10 mai à la lettre du 25 juin : un silence persistant ... *954*
L'information des hémophiles : une mesure tardive prise sous la pression ... *957*

Un enjeu majeur : éviter tout retour sur le passé *958*
Le réseau transfusionnel : urgence du dépistage et discret écoulement des stocks **960**
À l'étranger, une entrée en vigueur progressive des mesures préventives 960
Le dépistage sérologique des dons du sang *960*
La production de concentrés chauffés *961*
La sécurité des approvisionnements : priorité au dépistage sérologique 962
Le dépistage sérologique : une mesure nécessaire dont le financement demeure longtemps incertain *962*
Chronologie (rappel des principales dates) 962
La prise de conscience de l'urgence d'interrompre les contaminations transfusionnelles 963
Un double enjeu : obtenir la prise en charge financière du dépistage sans se voir imposer le test Pasteur 965
L'attente d'un engagement officiel de l'État 967
La sélection clinique des donneurs et les collectes à risque : deux notions qui demeurent étrangères au réseau *969*
Chronologie (rappel des principales dates) 969
La difficulté à conceptualiser et à quitter les lieux de collecte à risque 971
La non prise en compte du risque que représentent les faux négatifs 973
Le risque de sélection adverse 974
Les produits chauffés : une période transitoire collectivement acceptée en connaissance de cause 975
Chronologie (rappel des principales dates) *975*
Une mise sur le marché des produits nationaux qui se fait attendre *977*
Une offre nationale en produits poolés statistiquement contaminée *979*
L'absence de rappel permettant l'épuisement des stocks de la filière : une non décision collective *981*
Les stocks : un enjeu pour tous les centres et pour l'ensemble du réseau 981
Un silence général 983
La sécurité des produits non inactivables par rapport au SIDA et à l'hépatite non-A non-B 987
De nombreux produits aux risques non négligeables *987*
Les produits fabriqués avant la mise en place du dépistage : une totale liberté des ETS jusqu'au 2 octobre *990*
L'absence de révision de la liste et des normes des dérivés sanguins *992*
Les receveurs contaminés et de la protection de leur entourage : un problème insurmontable 993
Une nouvelle approche du risque infectieux transfusionnel 996
La DGS et l'Etat : des processus perturbés **996**
Le SIDA transfusionnel, une conséquence d'un problème plus général ? 996
Le dépistage systématique des dons du sang 998
Chronologie (rappel) *998*
Une administration prise de vitesse et soumise au lobbying de Diagnostics Pasteur *1000*
Les enjeux du dépistage pour Diagnostics Pasteur : obtenir un engagement de l'Etat qui lui assure une base arrière pour son offensive commerciale à l'étranger *1003*
Le dépistage, une mesure politiquement inévitable imposée à l'administration *1005*
Faut-il instaurer un dépistage systématique des dons du sang ? 1005
Un scénario progressif que les inquiétudes du réseau transfusionnel et les pressions d'Abbott rendent irréaliste 1007
Un nouvel impératif : trouver le moyen d'aider Pasteur pour « rentabiliser » une décision inévitable mais pas encore annoncée *1008*
Un problème "industriel" résolu indépendamment des efforts des acteurs *1010*

Un processus largement perturbé où une définition du problème en terme de sécurité transfusionnelle ne parvient pas à s'imposer ... *1012*
Le traitement des hémophiles et la période transitoire ... 1013
Chronologie (rappel des principales dates) ... *1013*
Une confiance de plus en plus manifeste en la coopération des acteurs ... *1015*
Une période transitoire qui ne suscite aucune opposition ... *1016*
Un consensus bien opportun ... *1017*
Les mesures complémentaires : une faible attention aux risques résiduels et à l'entourage des receveurs contaminés ... 1018
Chronologie (rappel des principales dates) ... *1018*
Les collectes dans les lieux à risque ... *1019*
Un manque d'engagement notable de la DGS ... 1019
Un enjeu : ne pas définir officiellement les prisons comme milieu à risque ... 1021
Les collectes de l'Assistance Publique ... 1022
Le risque résiduel après le dépistage : une circulaire d'application peu cohérente ... *1022*
Une faible capacité d'initiative ... *1023*
Une vive perception des enjeux concurrentiels ... 1024
Les autres acteurs : la presse et les scientifiques du SIDA ... 1024
La presse : un rôle crucial ... 1024
Des journalistes médicaux bien informés et longtemps compréhensifs ... *1025*
Une grande prudence dans l'évocation des risques transfusionnels ... *1025*
L'écoulement des stocks de produits non chauffés et les prélèvements dans les lieux à risque : des pratiques qui ne soulèvent guère d'interrogations. ... *1026*
Les scientifiques extérieurs au système transfusionnel ... 1028
Chronologie (rappel des principales dates) ... *1028*
Des chercheurs sur le SIDA très insérés dans les problématiques transfusionnelles ... *1029*
Le dépistage : des positions divergentes, et pas toujours cohérentes ... *1030*
Les risques courus par les hémophiles et la validation tardive du procédé de chauffage de Lille ... *1030*
Un enjeu perçu comme important : la place du séropositif dans une société sujette à des réactions de panique ... *1031*
Eléments de validation externe ... 1032
Synthèse et conclusion ... 1037
Le rôle structurant des paradigmes dans les décisions de 1985 ... 1037
Le risque infectieux, une dimension structurelle de la thérapeutique transfusionnelle ... 1037
L'AFH et les promoteurs de concentrés : libérer les hémophiles de leur maladie grâce à une thérapeutique très intensive ... 1038
La Direction générale de la santé : amener le réseau à relever le défi de l'autosuffisance et de la concurrence ... 1040
Le réseau transfusionnel : garantir l'indépendance et l'équilibre financier des ETS ... 1043
Un silence général au milieu d'une forte médiatisation du SIDA ... 1047
Le paradigme stratégique et les comportements des acteurs ... 1048
Le paradigme ou l'intérêt d'une approche diachronique ... 1048
Comportements et valeurs ... 1050
Quelles rationalités dans les stratégies décisionnelles des acteurs ? ... 1051
Une validation limitée du modèle de structuration de l'action dans l'organisation ... 1052
Conclusion : logiques organisationnelles et responsabilités individuelles ... 1053

Éléments d'épilogue **1055**
Les hémophiles **1055**
Le réseau transfusionnel **1059**
Quel devenir pour les séropositifs ? **1061**
Annexes **1065**
Participations aux différents groupes de recherche, d'expertise et institutions **1065**
Annuaires et glossaire **1069**
Noms de personnes 1069
Organismes, institutions et groupes d'experts 1077
Études cliniques 1081
Immunologie, virologie et transfusion sanguine 1083
L'action du système immunitaire, le rôle des anticorps et leur signification *1083*
Glossaire *1084*
Bibliographie **1093**
Structuration des processus décisionnels dans l'organisation 1093
Les affaires du sang contaminé (1991 – 2000) 1099
Publications scientifiques ou relatives au système transfusionnel français (1950-1985) 1101

LES ANNÉES 1980-1983

UN RÉSEAU TRANSFUSIONNEL FRANÇAIS SUR LA DÉFENSIVE

Comment restructurer le réseau ?

Les réactions au discours de Lisieux

Le discours du Dr Ropartz lors du congrès de la FFDSB de Lisieux, qui a mis sur la place publique les problèmes du RTF, suscite naturellement des réactions. Un conseiller technique du cabinet du ministre de la santé participe à la réunion de la CCTS qui suit le congrès, afin de connaître la position de la commission. Pour Pr Soulier juge, le Dr Ropartz a donné une image *« extrêmement négative et pessimiste de la transfusion sanguine aux yeux des pouvoirs publics et des donneurs de sang »*. La transfusion sanguine française subit comme d'autres systèmes de transfusion les effets de la crise économique et doit s'adapter à un contexte de stagnation, voire de récession de la demande de certains produits ; d'autre part *« personne ne propose de solutions de rechange »* à l'organisation actuelle. La structure départementale actuelle reste adaptée, sous réserve que s'établisse une réelle concertation entre centres, au niveau régional et au niveau national : le ministère devrait favoriser de tels échanges sans pour autant exagérer la centralisation : *« il faut laisser une certaine souplesse aux centres pour qu'ils puissent s'adapter aux circonstances locales et régionales »*. Les ETS doivent adapter leur production à la demande, espacer les collectes sans démobiliser les donneurs, et, en période de stagnation, réduire leurs dépenses et leurs effectifs, en résistant à la tentation de trouver un remède dans l'exportation, attitude qui *« masque des soucis économiques derrière une politique d'altruisme [et] met en danger l'éthique transfusionnelle que nous avons toujours défendue »*.

Pour le représentant de la FFDSB, les donneurs pressentaient les problèmes exposés par le Dr Ropartz : *« le corps des médecins transfuseurs est excellent, mais ce qui est inquiétant c'est la gestion des centres de transfusion sanguine. Les donneurs sont prêts à y participer »*.

La CCTS décide de constituer un groupe de travail, sous la responsabilité du Dr Harousseau, pour examiner les problèmes de structure de la transfusion[1] (CCTS 22/05/80).

---

1 Selon le compte-rendu de la réunion, le Pr Soulier est le seul responsable du RTF a avoir pris la parole sur le fond ; le Dr Ropartz a précisé qu'il avait critiqué principalement les directeurs de centre et non la tutelle, et le Dr Harousseau que l'ADTS travaillait sur ces problèmes depuis 12 ans.

Dans la revue de la SNTS, le Pr Soulier précise son opinion :

> *« Compter sur l'extérieur, sur les pouvoirs publics, pour remettre de l'ordre dans la transfusion sanguine de façon autoritaire apparaîtrait comme un sentiment d'impuissance des CTS qui sont les mieux placés pour analyser le fonctionnement de leurs centres. L'état de concurrence [entre CTS et centres de fractionnement] ne m'apparaît pas comme entièrement négatif à condition de savoir dominer la compétition et de le pas la transformer en querelle. Combien de fois ne nous a-t-on pas critiqués pour un monopole jugé nuisible pour la compétitivité et la bonne gestion » (Soulier, 1980).*

Le Pr Ducos, président de la SNTS, envoie en juin plusieurs courriers au ministère. Au ministre, il fait part de l'émotion de la SNTS face aux graves accusations lancées contre la transfusion ; leurs conséquences peuvent être désastreuses sur la confiance des donneurs, des malades et des médecins ; il l'assure de la disponibilité de la société pour mener toute étude ou toute mission que les pouvoirs publics souhaiteraient lui confier, et souhaite que la SNTS soit associée à toute décision relative à la transfusion. À la DGS, il fait le bilan des actions menées par la SNTS depuis 2 ans : groupe de travail sur la révision des normes, en association avec le LNS ; étude des mesures à prendre pour améliorer le dépistage du paludisme ou la sécurité transfusionnelle, ainsi que celle des groupages sanguins dans les laboratoires d'analyses biologiques ; enfin, réflexion sur la prévention du tétanos.

Le rapport préparatoire du Dr Harousseau juge que les causes de la crise sont multiples : grand nombre et forte hétérogénéité des centres, notamment en matière de statut, de taille et de technicité ; manque de coordination du réseau, source de concurrence entre ETS et de désorganisation de la production des dérivés sanguins, entraînant à la fois surplus et d'importations ; non-différenciation des activités de fractionnement et des activités transfusionnelles ; et enfin difficultés économiques, liées au mode de fixation des tarifs et aux impératifs de réduction du coût de la santé, à la croissance des dépenses de personnel et aux problèmes de trésorerie : elles conduisent les ETS à accroître la production et à diminuer la qualité des produits. Il ne lui paraît pas possible d'arriver à des prix de cession corrects en l'absence d'unification du statut des ETS. Pour ce faire, il faut choisir entre l'intégration hospitalière, le regroupement des ETS dans un établissement public ou dans une fédération d'établissements privés.

Mlle Mamelet n'est pas favorable à l'intégration hospitalière. En particulier, il sera impossible de supprimer des postes de transfusion s'ils relèvent d'un hôpital. Pour le Pr Soulier, les aspects économiques sont les plus importants. Les différentes pistes évoquées par l'ADTS et le Dr Harousseau présentent toutes des inconvénients : l'intégration hospitalière ne fait que transférer le problème à l'hôpital, un institut national serait un monstre, l'intégration des ETS dans un établissement régional provoquera des licenciements. S'agissant des structures de

coordination, au niveau régional ou national, quelle sera leur autorité effective ? leur sort risque fort d'être celui des conseillers régionaux de transfusion actuels. Pour le Dr Ropartz, il faut en revenir aux fondements de 1952, et traiter à part le cas du fractionnement : ses problématiques sont spécifiques (production industrielle, soutien par les prix) et il devrait être géré de façon séparée. Mlle Mamelet évoquant la fusion des activités de fractionnement en un seul établissement public, le Pr Soulier estime qu'un tel établissement constituerait un empire. Le Dr Chataing partage cette crainte : qui déciderait de la production ? Au demeurant, la scission des activités d'un centre de fractionnement serait malaisée à effectuer. Le représentant de la direction des Hôpitaux note que cela existe à l'étranger ; pour Mlle Mamelet, une telle séparation ferait passer le fractionnement sous le régime des produits pharmaceutiques. Quant au déficit national en facteurs de coagulation, elle juge normal que les hémophiles réclament les produits les plus pratiques.

Dans le courant de l'été, la DGS s'attelle à un projet de nouvelle organisation du réseau. En novembre, le Pr Ducos expose à un conseiller du ministre les points centraux auxquels la SNTS est attachée : le bénévolat et le non profit, les activités de laboratoire et de soins en complément des activités transfusionnelles, la souplesse de gestion, la direction exclusivement médicale des ETS et la création d'un enseignement de transfusion sanguine.

Parallèlement, plusieurs instances nationales de la transfusion sont renouvelées. Le Dr Chassaigne, nouveau directeur du CTS de Tours, est élu président de l'ADTS en remplacement du Dr Ropartz[2]. La CCTS est renouvelée en mars 1981, et le Pr Ducos en est nommé président. Le Pr Goudemand, le Dr Chassaigne, le Dr Genetet, le Dr Noël et le Dr Saint Paul rejoignent la commission, alors que les mandats du Dr Ropartz et du directeur du centre de R. ne sont pas renouvelés.

Lors de l'installation des membres de la nouvelle CCTS en avril 1981, le directeur général de la santé et des hôpitaux rappelle que les ETS, « *avant de demander des moyens supplémentaires, [doivent] s'assurer que les moyens existants sont pleinement utilisés en établissant un lien entre les résultats et les moyens investis* » . Il souhaite aussi que la commission travaille sur des dossiers préalablement préparés par ses services.

Le rapport Garretta

Début 1981, le ministère demande un rapport sur l'organisation de la transfusion sanguine au Dr Garretta, directeur adjoint du CNTS de retour d'un stage en gestion et management d'un an à l'Institut Auguste Comte. Ce rapport est remis au ministère en avril.

---

2 La parution de la Gazette de la Transfusion s'interrompt d'avril 1980 à décembre 1981 : le Dr Noël en est le nouveau responsable.

S'agissant du diagnostic, le Dr Garretta synthétise les observations des rapports précédents, et s'appuie notamment sur celui établi par l'IGAS en 1978.

Rappelant les grands principes établis en 1954, il juge nécessaire de conserver les principes de bénévolat et d'absence de profit de la transfusion sanguine, la direction médicale des ETS, de maintenir les conditions de la souplesse et de l'adaptabilité qui leur sont nécessaires, et de confirmer leurs missions dans les activités transfusionnelles, hémato-immunologiques et certaines activités cliniques.

S'agissant des examens de laboratoire, il rappelle que le niveau scientifique d'un ETS et une partie de son équilibre financier sont liés au développement du laboratoire. Le Dr Garretta considère que les ETS, grâce à leurs équipements et à leurs compétences, doivent s'insérer dans une politique nationale de prévention, et réaliser des bilans de santé réguliers pour l'ensemble de la population.

Examinant les différents projets de réforme de structure envisagés par l'ADTS et le ministère, il en évalue les avantages et les inconvénients, ainsi que les réactions que chacun susciteraient.

Un établissement national unique, regroupant l'ensemble des ETS sous une direction stratégique et financière centrale, aurait l'avantage de mettre fin aux inégalités financières et techniques des ETS, aux comportements concurrentiels internes au réseau et d'augmenter son potentiel de recherche. Mais les risques seraient le dirigisme, le centralisme et *« le renforcement du monopole qui est déjà un obstacle à la compétitivité et à la bonne gestion »*. Surtout, ce projet constitue une révolution, envisageable seulement dans un cas d'extrême gravité. Il irait à l'encontre de la vision libérale existante et susciterait d'importantes oppositions politiques locales, ce qui ne manquerait pas de rendre difficile l'adoption de la loi qui l'instituerait.

Le projet du Pr Cazal d'une structure limitée à 25 à 40 ETS ayant une masse critique satisfaisante susciterait de vives réactions politiques locales.

> *« Il faudrait une volonté politique centrale très forte pour l'imposer et combattre les oppositions qu'elle suscitera. La situation nationale ne justifie pas aujourd'hui un tel risque »*.

Quant à l'intégration hospitalière, le système de gestion des hôpitaux irait à l'encontre des exigences de souplesse et de réactivité permanente de la transfusion sanguine, dont il rappelle que les conditions d'activité sont très spécifiques[3], et justifient donc le maintien d'une structure particulière. Par ailleurs, l'affectation du résultat de l'ETS poserait un problème : s'il est

---

3 recherche de donneurs, contacts avec des chefs d'entreprise, des élus locaux, des organismes socio-culturels, service aux établissements privés et publics, cessions de produits entre ETS ; en cas d'intégration, le personnel devrait en outre être mis à niveau.

positif, il est contraire à l'éthique que cet excédent contribue à financer le déficit de son hôpital ; mais si l'ETS est déficitaire, l'hôpital public subventionne de facto le secteur privé. La gestion privée par une association est plus souple, plus efficace, responsabilise le dirigeant en lui donnant les moyens de l'autonomie et en le soumettant à une contrainte d'équilibre financier.

Après avoir exposé le projet du ministère (création de syndicats régionaux, plurirégionaux et d'un comité national), le Dr Garretta considère que l'évolution doit être une réforme et non une révolution, et qu'il faut tenir compte de ce qui existe. L'intérêt de la création d'une nouvelle structure n'est pas évident ; en particulier une hiérarchisation entraînerait une diminution de l'émulation, qui constitue l'un des points positifs du système existant. A ses yeux, il n'y a pas de contradiction entre une politique de transfusion médicale et technique unique et une hétérogénéité en termes de moyens et d'efforts.

Le projet ministériel lui paraît le plus réaliste, et le rapport recommande de faire des essais, en s'appuyant sur les expériences de coordination régionale déjà existantes. Il suggère aussi la mise en place d'un bureau spécial au sein de la DGS, qui serait assisté de deux conseillers, dont le président de la CCTS, la redynamisation du contrôle local du réseau, la fusion des petits ETS, l'autonomisation comptable et financière des ETS hospitaliers, et la valorisation de la solidarité au niveau régional (y compris au niveau managérial).

Le rapport Garretta passe ensuite en revue un certain nombre de problèmes du réseau.

S'agissant du fractionnement, il recommande de diminuer le nombre de centres, et de spécialiser certains autres. Recommandant la fusion de Nancy et Strasbourg et celle de Marseille et Montpellier, il propose ne conserver que 4 zones, et de donner la priorité aux centres de fractionnement les mieux équipés et ayant fait leurs preuves. Il recommande aussi la disparition du plasma sec[4].

Quant à la qualité, le Dr Garretta note que certaines situations locales sont préoccupantes et qu'elle doit être améliorée. Le LNS ne dispose pas d'effectifs suffisants ; quant aux protocoles de fabrication, ils sont plus ou moins exacts, plus ou moins suivis, peu ou pas contrôlés, et le LNS ne formule pas de réel avis technique. Le Dr Garretta recommande d'appliquer les méthodes en vigueur dans l'industrie pharmaceutique sur les productions en grande série, et de promouvoir de bonnes pratiques de fabrication[5].

S'agissant des réactifs, il réclame le respect du monopole de la transfusion sanguine et une interdiction des réactifs commerciaux, souvent importés pour un coût de plus de 100 MF par

---

4 L'exemplaire du rapport classé aux Archives Nationales portent en marge la notation « J'aimerais bien ! »

5 Il note également que le cadre dans lequel les nouveaux dérivés sanguins sont expérimentés devrait être défini.

an. Il conseille de concentrer et d'industrialiser la fabrication de réactifs par le RTF, et ce d'autant plus que la production par génie génétique va se développer.

À propos des échanges internationaux, la situation française lui paraît malsaine : des firmes importent des produits semi-finis et finis ; et certains ETS échangent des sous produits (pâtes d'immunoglobulines) contre des produits finis afin de ne pas les jeter, de rentabiliser le don au maximum et d'améliorer leur situation financière. Il recommande d'autoriser les exportations du RTF (à prix coûtant et par l'intermédiaire de la Croix-Rouge), d'interdire toute importation, notamment celles d'immunoglobulines, et d'envisager les moyens d'une collaboration avec l'industrie française, en s'appuyant sur les fondations Mérieux et Pasteur, sur la base du non profit, *« c'est à dire essentiellement du non-versement de dividendes à des capitaux privés »*.

S'agissant des hémophiles, le Dr Garretta met en cause le marketing intensif des firmes privées, notamment Immuno, relayé par certains médecins prescripteurs. Il juge nécessaire d'établir une collaboration avec les hémophiles, tout en précisant qu'il est impossible à court terme d'atteindre des situations comparables à celles des USA ou de la Scandinavie (où la consommation est d'environ 50 000 UI par hémophile et par an), et à fortiori de la RFA (100 000 UI/an). Selon lui, 25 000 UI/an permettent à un hémophile d'être bien soigné. Les difficultés que rencontrent les centres de fractionnement sont la concurrence du PFC, dont il recommande la suppression, et l'insuffisance de l'approvisionnement en plasma de qualité cryo[6].

Pour résoudre les problèmes financiers des ETS (provoqués par la surproduction, la concurrence interne et les problèmes de trésorerie), il suggère la création d'une caisse de compensation financée par un pourcentage des cessions de chaque centre, et une approche plus réaliste des coûts par le ministère. Il rappelle que les produits français supportent le coût du bénévolat[7], ce qui explique les différences de tarifs observées avec les produits étrangers.

Enfin, le rapport rappelle la nécessité de créer un enseignement spécifique de transfusion sanguine.

Certaines propositions du rapport suscitent la vive opposition de la DGS, particulièrement la réalisation des bilans de santé et l'interdiction des importations de réactifs ou d'immunoglobulines. Sur le premier point, Mlle Mamelet estime que *« les CTS ne sont pas qualifiés sur certains examens, que les bilans de santé sont coûteux et inutiles : rentabiliser les laboratoires des ETS en faisant des examens inutiles, coûteux et le plus souvent mal faits*

---

6 une amélioration de cette qualité oblige le centre collecteur à travailler de nuit, à disposer d'une chaîne du froid performante et d'un personnel soigneux.

7 puisque le RTF refuse d'exploiter les donneurs pour protéger leur santé et celle des receveurs.

est tout à fait choquant ». Quant aux importations, la DGS n'est pas d'accord avec les ambitions du RTF au monopole sur tous les réactifs, notamment sur ceux destinés aux analyses biologiques.

À la DGS : nouveaux projet de réforme et nouveaux responsables

L'élection de François Mitterrand à la présidence de la République en mai 1981, et l'arrivée du gouvernement Mauroy, au sein duquel le ministère de la Santé est confié à Jack Ralite, membre du Parti communiste, interrompent la réflexion en cours : la DGS indique ainsi à la CCTS d'octobre que des instructions ont été demandées au cabinet du nouveau ministre de la Santé. En décembre 1981, le Pr Roux est nommé directeur général de la santé.

Au printemps 1982, le ministère met en place un groupe de travail regroupant notamment des représentants des différentes instances de la transfusion (ADTS, SNTS, FFDSB, syndicats du personnel). Sa mission est d'étudier l'unification des statuts des personnels et des établissements de transfusion, ainsi que l'amélioration de la solidarité au sein du RTF.

Le groupe de travail rappelle d'abord les grands principes devant gouverner la transfusion. En particulier, il considère que le donneur, à l'origine de la transfusion, a de ce fait sa place dans son organisation et son fonctionnement. Il rappelle que la transfusion est une discipline médicale autonome, ce qui justifie un enseignement spécifique. D'autre part, toutes les activités pour lesquelles la transfusion dispose d'un monopole (collecte, préparation et distribution de produits stables et instables), comme celles qui en découlent logiquement (surveillance médicale des donneurs, contrôle de qualité des produits) doivent être prises en charge par la même structure, qui assure également examens immunologiques et conseil sur l'usage des produits.

S'agissant des structures, le groupe examine les 5 options dégagées par l'ADTS dès 1978. L'intégration hospitalière et la privatisation sont rejetées. La création d'établissements publics administratifs départementaux, où le personnel disposerait d'un statut unique, est une solution envisageable à long terme ; pour l'immédiat, l'ADTS, la SNTS et la FFDSB se prononcent pour le maintien de la structure duale privé-hospitalier existante, les disparités des statuts du personel devant être progressivement gommées. La coordination serait confiée à une structure souple régionale à laquelle chaque ETS devrait participer, ainsi qu'à un « organisme central de coordination » fixant des objectifs nationaux. Le cadre départemental actuel devrait être préservé et les postes transformés en antenne des centres départementaux. Une caisse de péréquation nationale compenserait les inégalités des conditions de collecte, et dans un premier temps permettrait aux centres de supporter la charge financière de l'uniformisation des statuts du personnel. Si tous les participants souhaitent que les conseils d'administration intègrent des représentants du personnel et des donneurs, les syndicats s'opposent à ce que la direction

technique et administrative d'un centre soit exclusivement confiée à des médecins, principe auquel la SNTS, l'ADTS et la FFDSB demeurent attachés.

Le Pr Roux est favorable à ce principe. Lors de sa première participation à la CCTS, la commission examine l'agrément du directeur du CTS de Saint-Lô. Le candidat est un pharmacienne, un médecin devant occuper le poste de directeur adjoint. Le Pr Soulier s'interroge sur la possibilité pour un centre faisant 6 000 prélèvements par an d'amortir une telle structure de direction. Le représentant de la FFDSB, le Dr Chassaigne au nom de l'ADTS et le Pr Goudemand au nom de la SNTS rappellent que la pratique a toujours été de réserver la direction des centres aux médecins. Le Dr Genetet faisant remarquer qu'aucun texte n'exclut les pharmaciens[8], le Pr Roux estime que l'avis de la commission, qui s'oppose à l'agrément, est conforme à l'esprit de l'article L667-1, et qu'il conviendrait de modifier les textes (CCTS 25/02/82).

Lors de la CCTS suivante, le cas est rediscuté. Le Pr Moulinier donne lecture d'une résolution du conseil d'administration de la SNTS :

> *« Confrontée une nouvelle fois au problème [de la candidature d'un non médecin, la SNTS] réaffirme la position maintes fois exprimée sur la nécessité de la direction médicale, pour la sécurité du donneur et sa protection contre d'éventuelles exigences excessives provenant d'indications abusives, pour l'accroissement de la qualité et de l'efficacité de la thérapeutique transfusionnelle grâce au dialogue avec les cliniciens que seul un médecin peut valablement instaurer, et pour un meilleur contrôle des dépenses en produits sanguins grâce à la participation au choix quantitatif et qualitatif des produits à utiliser pour un malade donné ; elle ne peut en conséquence donner un avis favorable et de prendre ainsi la responsabilité d'agir contre les intérêts des donneurs, des malades et de la santé publique ».*

Le Pr Ducos rappelle la position du Pr Roux, et la CCTS donne un avis défavorable à l'agrément par 25 voix contre 1 et 6 abstentions.

En dépit des nombreuses interventions des diverses instances transfusionnelles, la création d'une sous-section réservée à la transfusion sanguine dans le nouveau Conseil national des universités, qui vaudrait reconnaissance d'un enseignement spécifique est refusée par le ministère de l'Éducation Nationale début 1983, au motif que des praticiens hospitalo-universitaires peuvent déjà être détachés dans les ETS. Le Pr Soulier juge qu'il n'est pas de l'intérêt de la transfusion d'accepter le parachutage d'hospitalo-universitaires sans expérience de la transfusion sanguine. Cette dernière, qui regroupe 1 800 à 2 000 médecins, cherche des

---

8 L'avis de concours les excluait cependant ; mais seul un pharmacien, disposant des titres nécessaires, a postulé, ce qui a conduit le jury à retenir sa candidature.

personnes ayant de 10 à 15 ans d'expérience. Il juge regrettable que certains hématologues s'opposent à la reconnaissance de la transfusion comme discipline spécifique (CCTS 3/02/83). En représailles, la SNTS décide de se retirer de l'organisation du congrès commun qu'elle devait organiser avec la Société française d'hématologie.

Fin 1982, Mlle Mamelet, responsable de la sous-direction compétente pour la transfusion sanguine depuis le début des années 1970, part à la retraite. Elle est remplacée par Mme Laroque, qui vient de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

La mise à jour de l'encadrement technique du réseau

Au début des années 1980, la CCTS actualise les normes et la liste des produits sanguins. Certains ETS poursuivent leur diversification et mettent en œuvre de nouvelles techniques de production. Enfin, le volume de prélèvement maximal est augmenté, alors que certains établissements développent leur politique de collecte dans les établissements pénitentiaires.

La révision des normes et ses difficultés

Les normes de la plupart des produits sanguins ont été définies en 1972 et n'ont pas été substantiellement modifiées depuis. Alors que le Conseil de l'Europe a entamé une révision de la pharmacopée, la SNTS puis la CCTS travaillent depuis mai 1980 à la refonte de ces normes[9].

S'agissant du contrôle de qualité des produits, la DGS informe les ETS que les dossiers d'enregistrement des protocoles de fabrication du plasma frais congelé et du concentré unitaire de plaquettes reçus par le LNS sont « *insuffisamment détaillés et de ce fait difficilement exploitables* », et leur fournit un modèle à utiliser à l'avenir (Circ. 28/01/82 et 03/02/82).

En février 1982, la CCTS commence l'examen du projet d'arrêté redéfinissant les normes des dérivés sanguins, dont les dispositions s'inspirent des travaux de la SNTS. Mlle Mamelet précise que l'objectif est la mise en place d'un contrôle rigoureux ; un texte trop imprécis ne permet pas un tel contrôle. Le Dr Chippaux, du LNS, précise que les normes ne sont pas un protocole. Elles doivent pouvoir s'adapter facilement. Mlle Mamelet considère qu'un texte peut être précis tout en permettant une certaine souplesse d'adaptation. Pour le Pr Goudemand, le respect des normes permet de répondre aux exigences du contrôle de qualité. Il faut vérifier qu'elles peuvent être respectées sans trop de difficultés techniques dans tout centre doté d'un matériel suffisant et d'un personnel entraîné. (CCTS 25/02/82).

---

9 La SNTS avait commencé à réfléchir aux nouvelles normes sous la responsabilité du Pr Soulier, en collaboration avec le Dr Netter du LNS. Lorsque le ministère a décidé, en mai 1980, de réviser l'arrêté de 1972, il confie cette mission à un groupe de travail, et Mlle Mamelet insiste pour que ce groupe soit issu de la CCTS. Le Pr Ducos, président de la SNTS, avait écrit à la DGS pour faire part de sa surprise devant cette décision, et rendre compte de « *l'amertume* » du Pr Soulier. Mlle Mamelet lui avait répond que la définition des normes des dérivés sanguins faisait partie des missions de la CCTS.

Par rapport à la réglementation existante, le projet prévoit que le sang est prélevé dans un récipient clos (ce qui élimine les flacons de verre), et rend obligatoire l'emploi d'un tube pilote sur chaque unité de sang et de dérivés instables. Certains produits sont plus strictement définis, de même que certaines méthodes de préparation[10] ; les tests de contamination bactérienne de l'albumine sont renforcés. Les délais de conservation ou d'utilisation sont précisés ou raccourcis pour certains produits, allongés pour d'autres[11]. La concentration du PPSB est renforcée (20 UI/Ml au lieu de 15), et les écarts de 20% par rapport à la norme de 25 UI/ml pour le concentré de facteur VIII ne sont désormais tolérés que dans 10% des préparations.

Dès la présentation du projet, le Dr Netter émet des objections sur la norme retenue pour la concentration des immunoglobulines antirabiques : maintenue à 80 UI/ml, elle est très inférieure à celle de la pharmacopée européenne (120 UI/ml) ou à celle de l'OMS (150 UI/ml). Le Pr Streiff explique que le choix de la transfusion française est de ne pas vacciner des donneurs uniquement pour obtenir du plasma immun[12], ce qui conduit à utiliser des plasmas moins riches en anticorps (CCTS 25/11/82). La DGS note que le Conseil supérieur d'hygiène vient de recommander une concentration des immunoglobulines antirabiques de 150 UI/ml, et en tout état de cause supérieure à 120 UI/ml. Le Pr Streiff répond que depuis 1978, Nancy a fabriqué 6 lots de ce produit : trois avaient une concentration inférieure à 150 UI/ml, et deux inférieur à 120 UI/ml. Il propose d'établir la norme à 100 UI/ml, *« d'autant plus qu'il suffit d'augmenter le volume d'une injection avec 100 UI/ml pour obtenir l'action d'une injection à 150 UI/ml. »*[13]. Pour le Dr Genetet,

> *« le monopole confère à la fois des droits et des devoirs. Le problème est de savoir si la transfusion sanguine est capable de préparer des immunoglobulines à partir du plasma qu'elle recueille ».*

Le Pr Soulier rétorque que les ETS savent très bien préparer des immunoglobulines ; le problème est l'approvisionnement en plasma compte tenu de l'éthique que s'est fixée la transfusion française, la seule supériorité des firmes commerciales étant de pouvoir choisir les donneurs rétribués qui leur apporteront les plus hauts titres. Le Pr Ducos conclut que le niveau de la concentration joue un rôle essentiellement psychologique, ce qui ne saurait justifier le re-

---

10 À noter que la température de décongélation du plasma pour l'obtention de cryoprécipité n'est plus précisée : l'arrêté indique que cela doit se faire *« dans des conditions de température appropriée ».*

11 conservation du sang total et des globules rouges (35 jours au lieu de 21 si la solution anticoagulante contient de l'adénine), utilisation du concentré unitaire de plaquettes (24 h. au lieu de 12, mais le mode de conservation est précisé), utilisation du concentré standard de plaquettes (5 jours au lieu de 3, à condition que le procédé utilisé ait été jugé satisfaisant par le LNS).

12 Pour obtenir du plasma antitétanique, le RTF promeut la vaccination antitétanique des donneurs de sang ; mais le Pr Streiff estime que cette vaccination présente une utilité pour le donneur volontaire, à la différence du vaccin antirabique (CCTS 3/2/83)

13 Les immunoglobulines sont injectées par voie intramusculaire : afin de réduire la douleur chez le receveur, le volume d'une injection est minimisé (Dr Eyquem, CCTS du 3/2/83)

cours à la vaccination antirabique des donneurs bénévoles dans le seul but d'augmenter leur taux d'anticorps. La CCTS fixe donc la norme à 100 UI/ml par 16 voix contre 2 et 4 abstentions (CCTS 3/2/83). Le Dr Chippaux (LNS) rappelant que la pharmacopée européenne constitue une obligation légale pour les pays membres du Conseil de l'Europe, une nouvelle discussion s'engage, dont il ressort que si la rage s'étend, les vaccinations se développeront, ce qui permettra de recueillir davantage de plasma immun de haut titre ; il sera alors possible d'augmenter la concentration (CCTS 24/03/83).

La concentration minimale de l'albumine est augmentée par le projet : la fourchette qui était de 170 à 200 g/l depuis 1970 passe à 175 à 250 g/l. Le Pr Soulier note qu'en France, on ne dépasse pas 200 g/l. et que la pharmacopée européenne, dont s'inspire le projet, n'est pas adaptée aux préparations des producteurs français. Mais la discussion conclut au maintien de cette norme. Pour le cryoprécipité congelé, la CCTS décide de ne pas réduire la concentration de 5 UI/ml fixée depuis 1980 et conservée par le projet, alors qu'elle est supérieure à celle recommandée par le Conseil de l'Europe selon le Pr Moulinier (CCTS 23/12/82).

S'agissant du PFC, le projet initial d'arrêté impose la congélation complète du plasma dans un délai de 2 heures. À la CCTS le Dr Harousseau s'étonne que la condition imposant la congélation complète en deux heures ait été maintenue, car il est connu que la plupart des centres ne peuvent respecter cette règle imposée en 1980 (CCTS 23/12/82). Dans la revue de l'ADTS, le Dr Noël juge que le délai de congélation relève plus des bonnes pratiques que de la définition des normes. Selon les techniques utilisées, la durée de congélation varie de 30 minutes à plus d'une dizaine d'heures. Lorsque la CCTS aborde de nouveau le sujet, le Pr Goudemand considère que le délai de 2 heures est nécessaire, 6 heures ne pouvant se concevoir qu'à l'extrême limite. Le Pr Moulinier s'étonne que l'on discute de procédure : seul le résultat compte, à savoir la concentration en facteur V et en facteur VIII. Le Dr Netter rappelle qu'il est indispensable d'établir les bonnes pratiques de fabrication qui permettent d'obtenir une production respectant les normes. A la suite de trois votes, le texte du projet est modifié, le délai passant à 6 heures (CCTS 3/02/83)[14].

S'agissant des produits congelés, le Dr Saint-Paul suggère que l'on précise le délai d'utilisation après décongélation des cryoprécipités et du plasma, à l'instar de ce qui est fait pour les globules rouges. Le Pr Goudemand estime que le CTS délivrant le produit congelé, la décongélation est de la responsabilité de l'utilisateur. Selon le Pr Ducos, la décongélation peut se faire au CTS. Le sujet, reporté à une séance ultérieure, ne sera jamais réexaminé et l'arrêté ne précisera pas ce délai.

---

[14] Un premier vote sur un délai de 2 heures donne 6 voix pour, 10 contre et 6 abstentions. Sur un délai de 6 heures, 7 voix pour, 6 contre et 9 abstentions. Un nouveau vote est organisé l'après-midi, qui donne 8 voix pour le délai de 6 heures, 4 contre et 2 abstentions.

Par ailleurs, le projet prévoit une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) sur le PFC. À la CCTS, le Dr Reviron s'étonne que cet examen ne soit pas prévu pour le sang total. Pour le Pr Soulier, la logique voudrait que cette recherche soit effectuée sur tous les produits. Le Pr Ducos juge que l'on est confronté à deux désirs contradictoires : la cohérence et la nécessité que tout le monde puisse appliquer les règles. Or, il est certain que la RAI poserait des problèmes importants à beaucoup d'ETS. (CCTS 23/12/82). Après réflexion, il suggère d'appliquer au sang total la technique simplifiée de RAI recommandée dans la circulaire relative à la prévention des accidents transfusionnels (CCTS 3/02/83).

Quant au plasma sec, le nouvel arrêté fait passer la taille maximale des pools à 25 donneurs, contre 12 auparavant. En réponse à une interrogation du Dr Netter relative au risque d'hépatite, le Pr Soulier fait ajouter l'obligation de procéder à un dépistage de l'HBsAg sur chaque prélèvement par une méthode susceptible de détecter au moins 1 ng d'antigène par ml. L'arrêté fixant les nouvelles normes sera signé le 25 août 1983.

La CCTS examine aussi le renouvellement des autorisations de produire des concentrés unitaires de plaquettes. Le contrôle de qualité a montré que dans un grand nombre de centres, il y a inadéquation des techniques de prélèvement par rapport aux normes exigées. La CCTS décide cependant de renouveler les autorisations aux 39 centres concernés, assortissant d'un rappel sur la qualité des produits dans 18 cas, dont Besançon, Brest, Lyon, Marseille, Strasbourg, Tours. (CCTS 24/04/83).

S'agissant des réactifs, le décret du 8 septembre 1982 organise le contrôle des réactifs biologiques, dont la qualité avait été mise en cause en 1980. Il prévoit notamment le dépôt d'un dossier documentaire (composants, études et références bibliographiques) pour les réactifs n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché français.

En juin 1983, la CCTS examine la révision des normes des sérums-tests. Le dossier est présenté par le Pr Rouger, directeur du centre national de référence. La CCTS remplace l'expression *« normes minimales exigibles »* par la formule *« les caractéristiques suivantes sont données à titre indicatif, elles ne s'imposent pas impérativement au centre national de référence pour délivrer le certificat de conformité »*. Le nouvel arrêté précise notamment que les réactifs issus du sang de donneurs doivent être *« dépourvus d'antigène HBs recherchés par méthode radioimmunologique ou de sensibilité équivalente »* et que *« tout autre agent infectieux connu et décelable responsable de maladie transmissible doit être recherché »*.

En 1982, la revue de l'ADTS publie une enquête sur les systèmes de gardes des ETS. Il apparaît que dans plus d'un tiers des ETS de l'échantillon interrogé, les gardes sont assurées par une personne seule. Quant à la décentralisation du stockage et de la distribution de dérivés sanguins sous forme de dépôts et d'antennes, une autre enquête de l'ADTS fait apparaître une

grande variété de pratiques. S'agissant des dépôts notamment, seul un tiers des ETS de l'échantillon apposent des scellés sur les produits mis en dépôts, et certains réutilisent les dérivés non consommés.

Nouveaux produits et nouvelles techniques

La mise à jour des normes des produits sanguins a été l'occasion d'une refonte de la liste de ces produits. Le concentré « standard » de leucocytes disparaît, seul le concentré unitaire étant désormais reconnu. De nouveaux produits sont définis : globules rouges appauvris en leucocytes, déleucocytés, déplasmatisés, facteur VII, ainsi que dérivés cellulaires irradiés.

En février 1982, les Drs Chataing et Noël demandent que soit officialisé et défini le plasma dépourvu de cryoprotéines à usage thérapeutique. Sous-produit de la cryoprécipitation du facteur VIII, il constitue un bon liquide de remplissage ; l'inscrire à la liste des produits sanguins permettrait de réduire l'utilisation du PFC, puisque les indications sont communes dans 95% des cas, et d'améliorer la disponibilité du facteur VIII pour la production de concentrés antihémophiliques.

Le Pr Goudemand signale la nécessité d'employer du plasma de qualité cryo, que tous les centres de transfusion ne sont pas en mesure d'obtenir. Le Pr Soulier suggère que seuls les centres autorisés à produire des cryoprécipités soient autorisés à produire du PDC. Il craint par ailleurs que les centres de fractionnement ne se voient proposer du PDC et du cryoprécipité au lieu de plasma de qualité cryo ; d'autre part, le rendement de la fabrication de concentré de facteur VIII à partir de cryoprécipités est faible, les congélations successives diminuant l'activité. Or, la lyophilisation par pools de 100 litres est exclue à cause du risque d'hépatite non-A non-B.

Le principe de l'inscription à la liste du PDC est cependant décidé. La CCTS décide également d'inscrire à la liste des produits irradiés, qui réduisent les rejets en cas de greffe et qui sont de plus en plus demandés. Pour le Pr Moulinier, c'est à l'utilisateur de procéder à l'irradiation de ses produits. Le Dr Reviron estime qu'il ne faut pas se désintéresser de produits pour lesquels la demande peut croître.

A deux reprises, Mlle Mamelet insiste pour qu'aucune délivrance à des fins thérapeutiques n'intervienne avant l'établissement des normes et que les protocoles de production n'aient été soumis au LNS (CCTS 25/02/82).

Outre les dérivés sanguins, certains ETS produisent également des réactifs monoclonaux, issus de cultures de cellules, qui ne relèvent donc pas de la réglementation des produits sanguins. Le CNTS s'est ainsi associé avec l'Institut Pasteur pour la mise au point d'un kit de dépistage de l'anti-HBsAg « Monolisa HBs ». Il développe également un kit de dépistage du

paludisme ainsi que des sérums-tests monoclonaux, et recherche des partenaires industriels susceptibles d'en assurer la distribution à l'étranger. À Lyon, le CTS développe des sérums tests anti-D. D'autres centres (Strasbourg, Lille, CNTS) mettent sur le marché une "colle biologique". Pour tous ces produits, les ETS sont en concurrence avec l'industrie privée.

S'agissant des techniques de production, plusieurs centres de fractionnement étudient une nouvelle technique, la chromatographie sur gel. A la différence du fractionnement de Cohn, qui comporte différentes étapes entraînant diverses manipulations, la chromatographie autorise un processus de production continu, entièrement automatisable et très souple, et réduit les coûts de production. Elle comporte cependant des contraintes et des risques : dépendance à l'égard des fournisseurs de gel, risques de contamination bactérienne et virale accrus par rapport à la méthode de Cohn qui utilise beaucoup l'alcool et les basses températures[15]. Ce procédé est déjà mis en œuvre par Mérieux pour la production d'albumine placentaire, et le CTS de Lille s'engage dans la construction d'une ligne de production.

Les prélèvements et les collectes.

En 1979, la collecte nationale a culminé à 4 281 000 dons. Les deux années suivantes voient une diminution des prélèvements, pour la première fois de l'histoire du réseau : en 1981, la collecte est de 4 139 000 dons. Après une reprise sans lendemain en 1982, elle renoue avec la baisse en 1983 et s'établit à 4 107 000 dons.

Le volume maximal d'un prélèvement de sang total est fixé à 400 ml depuis 1976. Mais la fabrication de certains produits, comme les concentrés unitaires de plaquettes, réclame un volume supérieur de sang, de 430 à 450 ml. Le Dr Chataing propose donc d'élever la limite maximale à 450 ml, qui est d'ailleurs la norme généralement admise à l'étranger. Le Pr Soulier juge que ce volume est excessif pour les femmes, et propose dans leur cas une norme de 7 ml. par kg. La FFDSB donne son accord sous réserve d'un rigoureux contrôle médical et du respect de la norme de 7 ml/kg. Un arrêté du 22 décembre 1982 adopte ces dispositions : le prélèvement doit désormais tenir compte du poids du donneur, et le volume est limité à 7 ml. par kg, sans pouvoir dépasser 450 ml.

Par ailleurs, la SNTS met à l'étude un guide de l'examen médical du donneur de sang, destiné à harmoniser les conditions de prélèvement sur l'ensemble des ETS.

En septembre 1982, le directeur des prisons des Baumettes à Marseille demande au ministère de la justice à être autorisé à augmenter le rythme actuel des collectes dans son établissement *« compte tenu des besoins importants du centre de transfusion de Marseille »* (IGAS-IGSJ,

---

15 d'après une présentation de l'unité de fractionnement chromatographique du CTS de Lille (Martinache & Goudemand, 1985).

1992, Annexe 39). En effet, une circulaire de 1963 incite les directeurs d'établissements pénitentiaires à accepter l'organisation de collecte de sang en prison, mais limite leur nombre à 2 par an. Cette demande conduit la direction de l'administration pénitentiaire à envisager une modification de cette circulaire.

Un projet arrêté fin 1982, avec l'avis favorable du médecin inspecteur des prisons est repris fin 1983 et aboutit à la circulaire du 13 janvier 1984, qui rappelle que le nombre maximum de prélèvements annuels est de 5 pour les hommes et de 3 pour les femmes :

> *« il apparaît donc possible d'augmenter le rythme des collectes dans les grands établissements, où le flux étant important, les prélèvements pourront être effectués sur un plus grand nombre de détenus » (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 70).*

Dans le Nord, le directeur régional des services pénitentiaires de Lille, faisant référence à cette circulaire *« qui prescrit aux plus grands établissements l'augmentation du rythme des collectes de sang »*, demande aux responsables de 7 prisons de son ressort de prendre contact avec les organismes de transfusion sanguine pour convenir avec eux d'un nouveau rythme de collecte *« tenant compte des directives ministérielles »* (IGAS-IGSJ, 1992, annexe 72).

Le nombre des collectes en milieu carcéral s'est nettement accru de 1980 à 1983, passant de 160 à 234, les prélèvements passant de 16 500 à 18 800. À l'exception de Lyon, tous les centres de fractionnement procèdent à des collectes en prison, ainsi que tous les centres de dessiccation sauf Dijon[16]. Dans la région parisienne, les CTS de Créteil, de Versailles et d'Evry inaugurent ces collectes en 1980. À Créteil, le CTS vient de connaître une grave crise financière. Éprouvant des difficultés à collecter, il a toujours procédé à d'importants achats de sang. Ses collectes à Fresnes passent de 1 049 prélèvements en 1980 à 2 256 en 1983, soit environ 3% de son approvisionnement. En 1983, les prélèvements carcéraux représentent 0,46% des prélèvements totaux du réseau transfusionnel (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 8).

À Paris, les centres de transfusion de l'Assistance Publique sont confrontés à une diminution de leur collecte en poste fixe à partir de 1982 ; ils développent les collectes en entreprise et dans les rues. (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 18).

LES HÉMOPHILES ET LEURS PERSPECTIVES POUR LES ANNÉES 1980

Une décennie pleine de promesses

Le traitement prophylactique, un nouvel enjeu ?

En 1980, le centre de traitement de l'hémophilie de Bonn accueille la première conférence

---

16 Créteil, Evry, Marseille et Toulouse collectent chacun plus de 1 000 dons en prison en 1983. Lille atteindra ce seuil en 1984.

internationale sur l'hémophilie, consacrée aux perspectives pour les années 1980, *« une décennie qui pourrait voir le début de la fin – une fin de l'hémophile »*, selon le président de la WFH. Le Pr Egli, directeur du centre de Bonn, dresse un panorama des progrès thérapeutiques qui ont permis à l'hémophile d'échapper aux hémorragies mortelles. L'enjeu est désormais l'élimination des problèmes orthopédiques provoqués par les hémorragies articulaire :

> *r « l'allongement de l'espérance de vie ne peut pas être regardé comme satisfaisant s'il est accompagné par de la souffrance et des handicaps pour l'hémophile ».*

Pour ce faire, la meilleure stratégie n'est plus le traitement de l'hémorragie lorsqu'elle s'est déclenchée, mais la prévention même de l'hémorragie.

Certes, des problèmes subsistent. Mais le danger de l'hépatite concerne toute thérapeutique transfusionnelle ; pour l'hémophile, cette complication ne doit être ni surestimée ni minimisée. Les producteurs de concentrés doivent développer des produits à risque réduit, et

> *« des études doivent être menées dans différents pays pour évaluer à la fois l'ampleur et la gravité du danger de l'hépatite pour les hémophiles ».*

Le traitement des hémophiles avec inhibiteurs représente un autre défi, même si les travaux menés à Bonn laissent entrevoir la possibilité d'éliminer les anticoagulants circulants. Enfin, l'approche prophylactique demeure récente, et les effets secondaires n'en sont pas tous identifiés ; mais jusqu'à présent, rien de bien important n'a été mis en évidence (Egli, 1981).

S'agissant des perspectives en matière de recherche, le Pr Larrieu propose plusieurs thèmes d'étude pour des travaux multicentriques dans le domaine clinique : la détection des porteuses des gènes de l'hémophilie, la thérapeutique de substitution (et notamment les modalités du traitement prophylactique) et ses effets secondaires (incidence des hépatites, suivi des fonctions hépatiques des hémophiles avec biopsies éventuelles, effets à court et long terme) et le traitement des patients avec inhibiteurs (Larrieu, 1981).

Des atteintes hépatiques fréquentes mais finalement bénignes ?

Au début des années 1980, plusieurs articles confirment la fréquence des problèmes hépatiques chez les hémophiles. L'analyse du risque respectif des différents produits (concentrés importés des États-Unis et issus du plasma de donneurs rémunérés, concentrés nationaux produits à partir du dons bénévoles, cryoprécipités) donne des résultats et des interprétations contrastés.

En Pennsylvanie, Hasiba & al. (1980) observent, sur 430 patients traités avec des facteurs de coagulation, des anomalies persistantes des transaminases chez 32% de ceux traités avec des concentrés commerciaux issus de grands pools (plus de 5 000 donneurs, principalement ré-

munérés) et chez seulement 2% de ceux traités avec des cryoprécipités ou du PFC issus de donneurs bénévoles ; la différence demeure même si l'on tient compte des quantités perfusées[17]. Kim & al (1980) ont noté des anomalies persistantes chez 51% d'hémophiles traités avec des concentrés et plusieurs cas d'hépatites aiguës de type non-A non-B. Ils ont également noté des cas d'hépatite B aiguë depuis l'instauration du dépistage de l'HBsAg par des tests de 3ème génération : *« des niveaux indétectables d'HBV peuvent être concentrés dans les préparations de facteur VIII et transmettre l'hépatite B ».*

Une étude menée en Écosse montre que depuis l'introduction de concentrés exclusivement préparés avec du plasma de donneurs bénévoles, des anomalies enzymatiques sont apparues plus souvent chez les hémophiles traités à domicile avec ces concentrés que chez ceux qui ont principalement eu recours à des cryoprécipités en milieu hospitalier. Notant que la signification de ces anomalies est incertaine, et que la nature des atteintes hépatiques demeure inconnue (aucune biopsie n'a été effectuée), les auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve suffisante d'une détérioration des fonctions hépatiques provoquées par les concentrés nationaux pour limiter leur usage actuel dans le traitement à domicile, mais jugent raisonnable que les traitements hospitaliers aient recours à des cryoprécipités non poolés (Stirling & al., 1981)[18].

Dans un centre de traitement d'hémophiles suédois, le taux d'hépatite non-A non-B chez des hémophiles traités pour la première fois avec des concentrés est de 40% pour ceux utilisant des concentrés issus de grands pools incluant des donneurs rémunérés, et de 8% pour ceux utilisant des concentrés de petits pools de donneurs bénévoles scandinaves ; les auteurs considèrent que les hémophiles légers ne devraient pas être traités avec des concentrés issus de grands pools, mais que ceux-ci restent nécessaires pour les hémophiles sévères et les opérations chirurgicales (Norkrans & al., 1981).

En Australie, l'étude de 243 hémophiles traités avec des produits issus de donneurs bénévoles (principalement des cryoprécipités) fait notamment apparaître 22% d'hépatites non-A non-B chez les hémophiles légers et 32% chez les hémophiles sévères.

> *« Ces fréquences relativement élevées sont perturbantes, nos patients étant traités par des produits issus de donneurs bénévoles ».*

Les auteurs rappellent que l'Australie utilise beaucoup moins de facteur VIII que l'Allemagne ou les USA pour traiter les hémophiles sévères (elle veut être autosuffisante, mais sa production ne permet d'atteindre que 25% ou 50% des quantités par hémophile par an utilisées dans

---

17 Leur article est publié dans *Digestive Diseases and Science,* une revue de gastroentérologie.

18 Un éditorial non signé du *British Medical Journal* observe que ces résultats contredisent ceux de Levine & al. (1977), mais note que leurs auteurs ne jugent pas pour autant nécessaire de recommander une limitation de l'emploi des dérivés dans les programmes de traitement à domicile (Br Med J, 1981;283(6283):1-2)

ces pays[19]) et concluent :

> *« L'une des raisons pour refuser les importations de concentrés commerciaux est le risque d'hépatite prétendu plus élevé de ces produits. Cette étude indique que ce risque existe déjà avec les produits locaux ; le risque d'hépatite ne paraît donc plus une raison légitime d'empêcher les importations [Le risque supérieur des produits commerciaux][20] est acceptable si l'on considère les avantages d'une meilleure disponibilité du facteur VIII pour les opérations chirurgicales et les procédures orthopédiques » (Rickard & al., 1982).*

Ayant noté que si l'usage du concentré s'est généralisé, certains centres préfèrent recourir au cryoprécipité préparé à partir d'un petit nombre de donneurs non professionnels et théoriquement moins risqué, Levine a effectué des bilans enzymatiques répétés sur plus de 500 hémophiles. Seuls 21% des patients ayant subi trois bilans successifs présentent des perturbations à chaque bilan[21] et les taux de transaminases sont très élevés pour moins de 6%. Parmi les utilisateurs de cryoprécipités, seuls ceux qui sont peu traités[22] présentent moins d'anomalies que les utilisateurs de concentrés ; encore note-t-il que la différence est à approfondir, car ces hémophiles peu traités sont souvent des hémophiles légers. Jugeant que les biopsies effectuées montrent le manque de corrélation entre les niveaux de transaminases et les atteintes hépatiques, il conclut

> *« Tout patient recourant à ce qui serait considéré comme une thérapie moderne et adaptée a un haut risque de développer des transaminases élevées. Nos données montrent que seuls ceux qui ne reçoivent pas de concentrés du tout sont moins affectés. Si l'on extrapolait les données [des biopsies], 15% à 20% des hémophiles pourraient avoir les lésions d'une hépatite chronique active [...]*
>
> *L'information sur les atteintes hépatiques et leur relation avec le mode de traitement est insuffisante pour justifier la recommandation d'un quelconque changement par rapport aux pratiques actuelles. Les données ne nous permettent pas de dire avec certitude que les patients dont on peut estimer que les besoins en facteur VIII seront extrêmement faibles au cours de leur existence devraient être traités exclusivement avec des cryoprécipités, bien que des études supplémentaires sur ce point soient clairement justifiées » (Cederbaum & al., 1982 ; dont Levine)*

La gravité des atteintes hépatiques chez les hémophiles fait aussi l'objet de nouvelles études. Fin 1981, une équipe comprenant Levine et Aledort présente au congrès de l'Association américaine d'hématologie une analyse de 115 biopsies d'hémophiles ayant des transaminases

---

19 La consommation permise par la production australienne est estimée à environ 22 000 UI par hémophile et par an.

20 Les auteurs citent les chiffres de Levine & al. (1977) constatant des anomalies enzymatiques chez 68% des receveurs de produits commerciaux et 49% des receveurs de produits non commerciaux.

21 mais les données montrent que seuls 28% ont des bilans normaux à 3 reprises.

22 moins de 50 UI / kg et par 6 mois.

perturbées faites dans les années 1970 par différents centres. 65% révèlent des atteintes modérées du foie, 7% des hépatites aiguës dont la moitié évoluant vers la chronicité, 9% d'hépatites chroniques actives, 7% de cirrhoses et 10% de cirrhoses supposées. Les auteurs n'observent pas de relation statistiquement significative entre l'état du foie et le mode de traitement des hémophiles. (Aledort, Levine & al., 1981). Lors du même congrès, une autre équipe ayant observé 8 cas d'hépatite chronique persistante et un cas d'hépatite active sur 15 biopsies d'hémophiles ayant des anomalies enzymatiques conclut :

> *« pour la plupart des hémophiles ayant besoin de transfusions, l'exposition aux concentrés de facteur VIII ne s'accompagne pas du développement d'une forme grave d'une maladie chronique du foie. » (White & al., 1981).*

En mars 1982, une équipe de Sheffield signale dans une correspondance avoir effectué deux biopsies à deux ans et demi d'intervalle sur un patient atteint de la maladie de Willebrand ayant fait une hépatite non-A non-B aiguë à la suite d'une transfusion de facteur VIII et dont les transaminases sont restées perturbées. La seconde biopsie montre de graves lésions et les signes d'une cirrhose évolutive, qui ne peut être due à l'alcool.

> *« Le cas comporte plusieurs aspects importants et inquiétants. Nous avons décelé une progression significative des lésions sur deux ans et demi en l'absence de tout symptôme. [Tous les indices impliquent l'hépatite non-A non-B.] Le patient n'ayant reçu aucun autre produit sanguin depuis l'injection d'origine qui a entraîné l'hépatite, nous avons une bonne preuve que cette maladie évolutive est imputable à une seule transfusion » (Preston & al., 1982).*

Fin 1982, Mannucci & al. (1982) publient les résultats de nouvelles biopsies effectuées sur des hémophiles déjà étudiés en 1978. Ils ont constaté que leur état est demeuré stable ou s'est amélioré : les hépatites chroniques actives ont eu une évolution favorable et sont devenues des hépatites persistantes ; seul celui qui présentait une cirrhose a une évolution fatale. Notant que leur échantillon, traité avec des concentrés commerciaux, est représentatif de larges populations d'hémophiles, ils concluent

> *« Cette étude suggère que chez les hémophiles avec une hépatite non-A non-B, la maladie évolutive n'est pas la règle. Notre choix antérieur de ne pas limiter le traitement est ainsi validé par la preuve clinique et histologique de la faible morbidité et de l'absence d'évolution ».*

Ils notent que sur 91 hémophiles suivis depuis 1974, seuls 2 sont morts de cirrhose.

De leur côté, White & al. (1982) publient en décembre 1982 le détail de leur travail présenté fin 1981 : ils n'ont observé qu'une seule hépatite chronique active sur 15 biopsies effectuées

sur des hémophiles présentant des transaminases perturbées de façon intermittente[23]. Rappelant que le recours aux concentrés pour les jeunes enfants et les hémophiles légers par des concentrés a été critiqué en raison du risque d'hépatite, ils considèrent que leur travail montre que la majorité des patients sont atteints de formes modérées de la maladie et que *« ces résultats appuient la poursuite de l'emploi des concentrés pour les hémophiles ayant besoin d'un traitement transfusionnel »* ; cependant, la recherche de préparations sûres reste une priorité.

En mars 1983, un bilan du traitement de l'hémophile en Grande-Bretagne fait notamment apparaître que le taux d'hémophiles avec anticoagulants circulants s'est maintenu à 6% en dépit des traitements plus intensifs avec des concentrés[24]. L'espérance de vie a spectaculairement augmenté. L'article conclut :

> *« Au regard du souci général sur la transmission des virus l'hépatite par les produits sanguins, il est intéressant de noter que seuls deux décès sont attribués à l'hépatite [de 1975 à 1980]. On a récemment rapportés plusieurs cas d'anomalies persistantes des fonctions hépatiques et de lésions du foie chez les hémophiles. La plupart de ces patients sont asymptomatiques mais il reste à voir combien développeront une maladie chronique grave avec le temps » (Rizza & Spooner, 1983).*

Vers une inactivation virale des concentrés ?

En l'absence de tests permettant de détecter et d'éliminer les dons de sang et de plasmas porteurs des virus de l'hépatite, plusieurs équipes travaillent à partir de la fin des années 1970 sur des procédés permettant d'inactiver les virus présents dans différents dérivés sanguins stables, et principalement les facteurs de coagulation. La chaleur élimine le virus de l'hépatite B dans l'albumine, mais détruit les facteurs de coagulation. D'autre part, le processus ne doit pas entraîner une perte de rendement excessive. Si le chauffage s'avère efficace sur de nouveaux produits sanguins comme l'antithrombine III, sa mise en œuvre pour les produits antihémophiliques est plus difficile.

En 1980, à un congrès de transfusion sanguine à Montréal, un participant note que *« comme ces concentrés ne peuvent pas être stérilisés par la chaleur »* (Perkins, 1981), d'autres approches sont explorées. Ainsi, le recours à l'irradiation par UV et à un solvant, la ß-propiolactone, paraît efficace in vitro contre l'hépatite B, mais des tests complémentaires doivent être menés sur des chimpanzés (Prince & al., 1980, 1981). D'autres tentatives visent à neutraliser l'HBsAg par l'adjonction d'immunoglobulines (Tabor & al., 1980). Des Suédois parviennent à le filtrer par chromatographie dans des concentrés de facteur IX (Einarsson &

---

23 *« Il faut relever que [5] patients avaient des transaminases normales lors de la biopsie ».*

24 Depuis 1977, le principal produit utilisé en facteur VIII est le concentré commercial, qui a détrôné le cryoprécipité, dont le déclin est continu. Le concentré commercial dépasse de plus en plus largement le concentré national, qui stagne. En revanche, le facteur IX est entièrement produit par le NHS.

al., 1981), la méthode semblant particulièrement efficace pour les faibles concentrations de virus.

En 1981, une équipe allemande signale dans une revue en allemand être parvenue à chauffer des concentrés de facteur VIII pour en inactiver le virus de l'hépatite B, sans altérer les éléments actifs (Heimburger & al., 1981)[25]. Au cours de l'année[26], la firme Behring commence à commercialiser un concentré de facteur VIII chauffé, dont le rendement est très faible[27], et le prix très élevé. La production en est limitée, et sa prescription limitée à certains cas précis.[28]

Fin 1981, le Dr Rubinstein présente une communication sur l'injection de facteurs VIII et IX chauffés à deux chiens hémophiles. Les produits ont conservé leur efficacité, et des études sur les chimpanzés sont programmées pour déterminer si le chauffage inactive de façon significative le ou les virus de l'hépatite (Rubinstein, 1981a).

Dans une revue consacrée à l'hépatite virale et aux dérivés du plasma, Gerety & Aronson (1982) signalent le travail d'Heimburger, et jugent qu'il est *« raisonnable d'être optimiste »* concernant l'inactivation par la chaleur de la plupart des dérivés à haut risque d'hépatite dans les prochaines années : *« théoriquement, le chauffage devrait inactiver aussi bien le virus B que les agents de l'hépatite non-A non-B ».*

Fin 1982, une équipe d'Hyland indique lors d'un congrès avoir développé un nouveau processus de préparation des concentrés de facteur VIII comportant une phase de chauffage destinée à réduire le risque d'hépatite. Des essais sur 12 hémophiles ont montré que les produits chauffés ont le même effet thérapeutique que les non-chauffés ; des chimpanzés traités avec des produits infectés par l'hépatite B et par une source d'hépatite non-A non-B puis chauffés n'ont pas développé d'hépatite.

> *« Ce nouveau procédé produit une préparation de facteur VIII sûre et efficace pour le traitement de l'hémophilie, qui comporte un risque réduit d'hépatite comparé aux autres produits disponibles » (Dolana & al., 1982).*

Hyland a dépose en juin 1982 une demande d'autorisation de ce nouveau produit à la FDA (IoM, 1995).

Dans une revue pédiatrique italienne, des médecins d'hémophiles de Milan indiquent que l'usage des concentrés, qui représentent une avancée majeure, comporte cependant des risques d'exposition à un risque élevé d'hépatite et à ses possibles séquelles néfastes à long

---

25 Le processus requiert la stabilisation du facteur VIII dans une solution de saccharose/glycine, ce qui lui permet de résister au chauffage à 60°C pendant 10 heures sans être dénaturé.

26 février 1981 selon Koch (1992) et Krever (1997), mai selon IoM (1995)

27 40% de pertes selon Krever, 1997 (p. 856).

terme. Parmi les mesures de prévention, ils recommandent la vaccination contre l'hépatite B,

> *« et le recours à des concentrés chauffés pour en réduire le caractère infectieux chez les enfants n'ayant encore jamais été traités et sans signes d'infection virale active » (Carnelli & al., 1983 ; dont Colombo)*

Les hémophiles avec inhibiteurs : une énigme persistante

Quant aux hémophiles présentant des anticorps circulants dirigés contre le facteur VIII, ils constituent toujours un défi thérapeutique. Lors d'une journée d'étude internationale organisée par les Drs Sultan et Gazengel début 1982, il apparaît qu'aucun progrès n'a été réalisé dans la compréhension des mécanismes d'apparition de ces inhibiteurs. Cependant, des essais fondés sur une démarche purement empirique permettent d'envisager un traitement des épisodes hémorragiques à l'aide de grandes quantités de facteur VIII ou, dans les cas les plus graves de complexes prothrombiques activés (Autoplex, Feiba) récemment proposés par l'industrie privée[29].

Quelques équipes, dont une française, ont par ailleurs testé le protocole dit « de Bonn », visant à éliminer durablement les anticorps par l'injection massive et prolongée de concentrés[30]. Mais le coût extrêmement élevé de ce traitement *« pose un véritable problème socio-économique »*. La plupart des essais cliniques français présentés lors de cette journée comportent un suivi des éventuelles complications hépatiques des traitements reçus[31].

En 1982, un état de l'art de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) précise que les objectifs du traitement antihémophilique sont la prévention de la mortalité et de la morbidité, le bien être général physique et social et le plein épanouissement du potentiel de l'hémophile. Le concentré est le produit recommandé pour le traitement transfusionnel. Les volumes nécessaires ne font pas l'objet d'un consensus, la plupart des pays développés offrant environ 20 000 UI par hémophile et par an, certains médecins aux États-Unis et en RFA augmentant les doses jusqu'à 50 000 - 200 000 UI par hémophile et par an.

> *« Les patients avec une hémophilie modérée devraient éviter les produits poolés en raison du risque d'hépatite. Le traitement précoce est l'approche thérapeutique de base, mais le traitement prophylactique est employé pour les enfants dans certains centres, et peut être envisagé pour les adultes souffrant de fréquentes*

---

28 patients vierges de tout contact avec l'hépatite, en priorité les nourrissons et les petits enfants, selon Koch (1992).

29 Le Dr Gazengel note qu'il serait *« souhaitable que leur prix de revient soit abaissé afin que les hémophiles avec inhibiteurs soient traités dans des conditions financières comparables à celles des autres hémophiles »*

30 L'hémophile ainsi traité en France à reçu deux injections quotidiennes de 100 UI/kg pendant 400 jours.

31 pas d'élévation des transaminases pour le traitement de Bonn ; 1 hépatite B et une élévation des transaminases pour 10 cas, 3 cas d'hépatites non-A non-B pour 21 cas, 1 cas d'hépatite non précisé pour 4 cas.

hémorragies articulaires ou en cas de détresse physique et psychologique. La thérapeutique transfusionnelle ne devrait jamais être refusée à un hémophile en raison de la crainte d'apparition d'un anticoagulant circulant ou du risque d'hépatite »

La situation des hémophiles français

L'AFH et les concentrés : passer du « rêve » à la réalité.

En France, l'AFH poursuit son combat en faveur de l'autonomie des hémophiles. Outre ses demandes répétées d'une augmentation de la production de concentrés par le RTF, et d'une association des hémophiles aux décisions du réseau, elle s'efforce de mettre en place des centres de traitements spécialisés pour les hémophiles. Elle s'intéresse également au traitement prophylactique.

Début 1982, un éditorial de la revue de l'AFH intitulé *« Le rêve et la réalité »* revient sur un reportage télévisé sur la transfusion sanguine, qui a présenté notamment le traitement d'un hémophile parisien par concentré de facteur VIII.

« Quelques-uns uns ont [ainsi] appris que le super VIII n'était pas réservé uniquement aux opérations chirurgicales lourdes et aux porteurs d'anticoagulants circulants. [...] Ce concentré [...] l'idéal rêvé de tout hémophile, peu encombrant, permettant d'envisager des déplacements avec moins d'angoisse, des vacances avec une meilleure sécurité, mais restant jusqu'à ce mercredi soir du domaine du rêve encore inaccessible. [...] Il serait donc possible si l'on s'aperçoit avant de partir au travail que la transfusion est indispensable, de se traiter sans arriver avec une heure de retard, constatent ces isolés d'un autre monde, ceux de certaines régions insuffisamment équipées ou mal informées ».

Certes, le concentré ne peut totalement remplacer le cryo, pour de raisons de rendement et de disponibilité ; mais aux indications citées plus haut,

« il convient d'ajouter au moins les déplacements, car ceux qui pratiquent l'autoperfusion ont besoin de produit aisément transportable sous un faible volume, d'un emploi facile : comment se faire un goutte à goutte dans une voiture garée sur le bord de la route, sous la pluie ? D'une façon générale, n'oublions pas que face à un accident hémorragique se produisant dans une situation peu propice à une perfusion, une difficulté d'emploi ne doit jamais retarder, différer le traitement qui a presque toujours un caractère d'urgence même s'il n'est pas vital. Et doit on ignorer les moments, par exemple sur le lieu de travail, où l'on ne peut se permettre de prendre le temps de se passer 300 à 400 ml, voire 500 ! Il n'est pas juste de parler d'un simple "confort" quand on évoque l'utilisation de ces petits flacons au lieu et place des volumineux cryolyophilisés nécessitant un appareillage. Il est hors de doute que dans bien des cas le terme "réconfort" et plus approprié. Quoi qu'il en soit, il faut reconnaître que dans les activités de la

vie quotidienne, le "super", par ses avantages pratiques, facilite l'effacement de notre différence et permet de se sentir plus proche d'une vie normale [...]

Il est des plus souhaitable que partout en France, TOUS puissent avoir recours au concentré, et que pour ce faire, il faut que TOUS évitent d'abuser de cette présentation de facteur VIII en reléguant l'autre aux oubliettes. Cryolyophilisé ou concentré : à vous de choisir raisonnablement en fonction de la situation ; à votre médecin, qui comprend vos difficultés, de vous prescrire l'un et l'autre. Il ne refusera pas, sachant qu'un résultat identique de la perfusion ou de l'injection sur l'hémostase n'est pas la seule donnée à prendre en compte. En ce début 1982, on peut dire que le cryo doit toujours, malheureusement, être considéré, pour quelques temps encore, comme la fraction antihémophilique A d'emploi courant ; l'usage du concentré étant conditionnel mais non exceptionnel. »

Lors de l'assemblée générale de l'AFH qui se tient à Bordeaux[32], un hématologiste du CTS de Strasbourg, le Dr Cazenave, présente les perspectives de recherche dans le domaine transfusionnel, clinique et fondamental. En matière transfusionnelle, les problèmes sont l'approvisionnement en plasma et le basculement du marché des produits stables, où le concentré de facteur VIII détrône l'albumine comme produit principal.

« [Dans le domaine clinique, il faut notamment] étudier le problème de la prophylaxie : doit-on faire un traitement prophylactique substitutif chez l'enfant dès l'âge de deux ans de manière à le couvrir continuellement pour éviter les accidents articulaires ? Il est important de faire des essais cliniques contrôlés parce que le jugement de l'efficacité d'une thérapeutique est souvent subjectif. Il faut, si l'on veut progresser, pouvoir mesurer les résultats obtenus et les comparer. »

Enfin, la recherche fondamentale cherche à isoler les gènes responsables de la production du facteur VIII et permettre sa production par génie génétique.

A Leroux revient sur le problème économique :

« je trouve qu'il y a quelque chose d'assez choquant de justifier, par exemple, une absence de produit bien connue, la technologie suivant difficilement le mouvement en France, en mettant en avant les prix. »

En poste à l'étranger, il achète des produits étrangers à 1,35 F l'unité, alors que les produits français équivalents sont facturés 2,79 F.

« Je veux bien qu'on parle des coûts, mais il faudrait en parler avec plus de précision, la transparence n'existe pas encore et elle doit exister. [...] [D'autre part] celui qui accède à l'autotraitement grâce au facteur VIII concentré réduit considérablement le nombre de ses journées d'hospitalisation. Cela, on ne le chiffre pas. »

---

32 compte rendu publié par l'Hémophile (11/82)

En conclusion de l'assemblée générale, A. Leroux évoque deux grandes figures de l'AFH, le Pr Josso et Henri Chaigneau, disparus en 1981. Il cite le Pr Josso, qui reconnaissait que les médecins avaient *« tendance non pas à freiner, mais à ne pas divulguer pleinement le mouvement ; et le rôle de l'association, c'est bel et bien de faire avancer les choses ; ne croyez pas que vous nous gênez, vous nous aidez, en intervenant parfois avec vigueur »*. Et il rappelle les débats avec Henri Chaigneau,

> *« quand il y eut les premiers remous sur les produits transfusionnels, entre les produits français et les premières importations. Les temps ont bien changé, mais à l'époque c'était une vraie crise morale que de se trouver obligé de dire : il faut que nous réclamions l'importation de tel ou tel produit. [...] Il savait qu'à la base de notre association, il y avait la transfusion sanguine, [dont] le Pr Soulier. Jamais il ne me condamna : "Vous avez vos méthodes, vous devez continuer de faire ce qui vous semble bon pour les hémophiles" me disait-il. [Or, en l'état actuel des choses] l'association doit veiller à ce que chaque hémophile ait les mêmes possibilités de traitement, les mêmes chances de vivre et de bien vivre. Et peut-être aussi que l'hémophile français ait les mêmes possibilités que l'hémophile allemand, suédois... Chacun doit pouvoir accéder, s'il le désire, au traitement à domicile, à l'autotraitement, voire à la prophylaxie quand celle-ci semble une raisonnable possibilité de traitement. [Quant aux hémophiles avec anticorps] on a maintenant un certain recul avec les traitements pratiquement banalisés de l'autre côté du Rhin. Il ne faut donc pas augmenter notre retard et les hémophiles avec inhibiteurs doivent retrouver l'espoir. »*

Il aborde aussi le problème de l'hépatite, *« risque que les médecins opposent souvent à la demande de traitement substitutif »*, ce qui le conduit à réclamer la prise en charge du vaccin qui enlève un risque. De façon générale,

> *« il faut que l'AFH soit associée, par les pouvoirs publics, à la définition des besoins des hémophiles. Par exemple, il nous semble évident, ainsi qu'aux responsables de la santé publique, qu'un certain ajustement de notre politique transfusionnelle s'impose. Nous souhaitons participer à de prochaines réunions qui pourront décider d'une évolution de la transfusion. La situation actuelle de la France permet, encourage même, la participation des "consommateurs". Il était quand même anormal que ce soient les producteurs, et eux seuls, qui déterminent les besoins ».*

Dans un article du Concours Médical consacré à *« La vie pratique des hémophiles »*, le Dr Vergoz, médecin d'hémophile à l'hôpital Saint-Antoine, donne des exemples variés d'activités professionnelles d'hémophiles : *« Ces exemples montrent bien qu'il ne faut toujours pas, actuellement, encourager un protectionnisme abusif »* Revenant sur les progrès du traitement et le rôle émancipateur de l'AFH, il indique :

« il fallait proposer quelques buts précis, utiles naturellement, mais ayant également valeur de symbole. L'autonomie fut l'un des mots clefs et l'autoperfusion en fut le moyen essentiel [...] Cette alliance de l'efficacité et de la facilité d'injection des fractions coagulantes entraîna à son tour une évolution psychologique non moins marquée : les hémophiles ne veulent plus être entravés dans leurs activités quelles qu'elles soient : le sport est le mot-clé actuel. Le ski de fond et dans certains cas le ski alpin représentent le symbole de la libération de l'hémophile proposé par la Fédération mondiale de l'hémophilie et repris par les différentes associations nationales. »

Mais l'évolution thérapeutique, qui passe par une augmentation du rythme des injections s'accompagne aussi de risques (hépatite, stimulation d'anticoagulants circulants), de contraintes matérielles et psychologiques.

« La majorité des hémophiles a suivi la plupart des voies ainsi tracées par l'AFH. Rares sont les familles qui conservent le protectionnisme traditionnel. Mais nombre sont les éclectiques qui n'adoptent que ce qui leur convient [...] D'autres récusent l'autoperfusion ou la perfusion au moindre doute » (Vergoz, 1982).

En novembre, A. Leroux hausse nettement le ton dans un éditorial intitulé *« Les fruits de l'été »*. Alors que l'AFH a organisé plusieurs stages estivaux *« qui ont permis de découvrir tous les aspects d'un traitement moderne de l'hémophilie [permettant] une vie quasi-normale »*, il revient sur le problème des produits *« introuvables en pharmacie (à l'inverse de l'Allemagne ou de l'Italie par exemple) » :*

« [Certains CTS refusent de délivrer les concentrés prescrits et proposent à la place des] cryoconcentrés congelés ou lyophilisés dont l'usage permet mal d'intégrer notre traitement dans la vie quotidienne. Alors, et dans ce cas seulement, n'hésitez pas à protester, voire à menacer, surtout si l'on avance des arguments qui risquent d'empoisonner notre automne : le coût élevé des produits demandés, le fait qu'on ne dispose actuellement que de produits importés, donc à régler en devises. Soyez convaincus vous-même, pour convaincre vos interlocuteurs, [que le traitement de l'hémophilie à domicile diminue le coût global de la maladie, que] le prix des produits facturés à la Sécurité Sociale inclut des composantes qui ne sont pas directement liées à votre traitement (la comparaison avec le prix du marché mondial, actuellement 50% moins élevé, suffit à le prouver) [et qu'] en utilisant les produits étrangers, vous ne trahissez pas nos amis donneurs de sang ; leur générosité unique au monde mérite un meilleur sort et plus d'égards, c'est vrai, et l'association reviendra sur ce problème. Toutes ces précisions m'ont paru indispensables vu le climat de rigueur économique et financière qui va sans doute dominer jusqu'à la fin de l'année [...] Mais vous tous, ayez confiance en ceux qui vous représentent : votre devoir est de ne penser qu'à bien vous traiter, à bien traiter vos enfants et notamment pour les stagiaires de l'été, à tirer tous les fruits de l'effort accompli ».

Les hémophiles français et l'hépatite

Une équipe du CTS de Lille comprenant le Pr Goudemand étudie de 1979 à 1980 la situation de 157 hémophiles suivis au centre au regard de l'hépatite. Les auteurs relèvent que *« depuis l'emploi intensif des concentrés de facteur VIII et IX, on observe une fréquence plus grande d'anomalies de tests biologiques »*. N'ayant pas effectué de biopsies, en raison du risque et de la relative discrétion des signes d'insuffisance hépatique, ils rappellent que celles qui ont été effectuées par d'autres chercheurs qui ont mis en évidence des lésions parfois graves. En conclusion, ils estiment que parmi les mesures préventives possibles, le retour à des cryoprécipités congelés unitaires n'apporte qu'une solution partielle (emploi de nombreuses unités, servitudes liées au mode de conservation).

> *« Le procédé le plus efficace serait d'éliminer ou d'inactiver tous les virus dans les fractions sans altérer l'activité coagulante de ces dernières. Divers procédés (chauffage, filtration...) peuvent être envisagés. Actuellement, seul le recours à l'irradiation par UV associé à l'emploi de la β-propiolactone a permis d'obtenir de bons résultats sur le concentré de facteur IX » (Parquet-Gernez & al., 1981)*

Le suivi d'hémophiles avec anticoagulants circulants traités depuis 1980 avec un nouveau produit importé des États-Unis, l'Autoplex, fait apparaître 30% de cas d'hépatites non-A non-B, avec des manifestations cliniques rapides. *« Bien qu'aucune preuve directe ne puisse être avancée, Autoplex semble avoir transmis [...] l'agent responsable de l'hépatite non-A non-B »* (Allain & al., 1984 ; dont Gazengel, Laurian et Verroust)[33].

Le ministère et les importations

Alors que le déficit du commerce extérieur français ne cesse de s'accroître, le ministère demande avec insistance au réseau transfusionnel d'atteindre l'autosuffisance et d'éliminer les importations.

En décembre 1981, lors d'un conseil d'administration de Gamma TS, les représentants des centres de fractionnement annoncent qu'ils devront importer du plasma antitétanique de haut titre : le plasma immun collecté en France a souvent une concentration insuffisante pour permettre la fabrication d'immunoglobulines antitétaniques. Mlle Mamelet s'oppose formellement à ces importations, et incite vigoureusement le réseau à renforcer la collecte de plasma antitétanique. Au printemps 1982, des réunions sont organisées au ministère par la DGS avec les ETS de chaque zone de fractionnement pour faire le point sur cette collecte et insister sur la nécessité d'atteindre à l'autosuffisance en ce domaine.

---

33 Le manuscrit de l'article a été remis en juillet 1983. Le traitement par Autoplex a été mené de mai 1980 à novembre 1982.

Le ministère incite également les centres à favoriser les fournisseurs de consommables français : mi-janvier 1982, le CTS de Versailles signale à Mlle Mamelet *« qu'ainsi [qu'elle] l'a expressément demandé, le CTS a abandonné les poches plastiques étrangères et s'adresse désormais à un producteur français. »*

Participant à sa première réunion de la CCTS du 25 février 1982, le Pr Roux indique que la satisfaction de la demande par la production nationale et la fin des importations lui paraît le problème prioritaire à résoudre. Selon le Pr Ducos, la transfusion sanguine est en mesure de satisfaire les besoins réels.

Afin de rationaliser les importations de facteur VIII, le ministère décide début 1982 de confier au CNTS le monopole des importations de ce produit. La marge réalisée par le CNTS sur les produits importés (le prix d'achat aux producteurs étrangers étant inférieur au prix de cession de la production du réseau) doit servir à financer des activités de recherches.

En octobre 1982, devant la priorité accordée à l'amélioration de l'autosuffisance nationale en facteur VIII, l'ADTS accepte que l'augmentation du prix de cession du facteur VIII ne s'accompagne pas d'une augmentation de celui du plasma matière première. Elle incite également les ETS à réduire la production de PFC au profit du plasma dépourvu de cryoprotéines, qui doit prochainement être autorisé comme produit thérapeutique.

À la CCTS, le Pr Ducos, dans un point relatif à la place de la transfusion sanguine dans l'évolution scientifique générale, estime que sur les priorités affichées par le gouvernement (transferts de technologie, épidémiologie, aide au Tiers-monde, reconquête du marché intérieur), le réseau à un rôle à jouer. Le Pr Soulier insiste sur le tournant que représentent les biotechnologies, sur lesquelles investit le CNTS.

Lors de la CCTS du 25 novembre, le Pr Ducos fait état de l'éditorial du président de l'AFH dans sa revue, regrettant que l'on y indique que le système transfusionnel est érigé en monopole sans invoquer les raisons de ce monopole. Pour le Pr Soulier, ces critiques sont inacceptables au vu des efforts que fait la transfusion pour satisfaire les besoins des hémophiles.

Quelques mois plus tard, le Pr Ducos exprime à nouveau sa préoccupation devant les critiques graves, souvent de mauvaise foi, qui risquent d'inquiéter à tort les Français et d'émouvoir les donneurs de sang bénévoles. Il est capital que la transfusion réfléchisse aux problèmes d'importations, et les efforts doivent être amplifiés afin d'y mettre fin le plus tôt possible. (CCTS 3/02/83)

LES MALADIES TRANSMISSIBLES PAR TRANSFUSION

Les hépatites : recherches et débats au niveau international

Les travaux du TTVG et des NIH publiés en 1981 ont mis en évidence l'impact de l'exclusion des donneurs présentant des taux élevés de transaminases sur la diminution les hépatites non-A non-B post transfusionnelles. À l'inverse de l'équipe des NIH, le TTVG jugeait qu'un tel dépistage, quoique imparfait, devrait être mis en œuvre.

Cette position suscite de nombreuses critiques. Un éditorial du *Lancet* note que l'évolution d'une hépatite post-transfusionnelle asymptomatique après une seule transfusion est mal connue, que de nombreux facteurs sont susceptibles de provoquer une élévation des transaminases.

> *« Actuellement, tous les services de transfusion sont confrontés à des donneurs potentiels qui s'avèrent porteurs asymptomatiques de l'hépatite B. Dès qu'ils sont catalogués porteurs, ils peuvent éprouver des difficultés pour les soins médicaux et dentaires. Nous devrions faire très attention aux risques de créer une nouvelle et bien plus importante catégorie de donneurs rejetés à cause d'un nouveau test de "l'hépatite" qui ne signifie pas forcément infectivité, et qui pourrait détecter une forme d'infection dont l'histoire naturelle est très peu connue » (Lancet, 11/07/81, p. 73).*

Pour un correspondant du *New England Journal of Medecine*,

> *« le test est peu sensible et non spécifique, la maladie mal comprise, la morbidité et la mortalité n'ont pas été totalement déterminées. Il reste à prouver que le rejet des dons aux transaminases élevées réduirait l'incidence de l'hépatite post-transfusionnelle. Le coût du test proposé dépasserait 10 M$ par an au niveau national [...] Cet argent serait mieux utilisé s'il était consacré à la recherche fondamentale et clinique, et à l'élimination des donneurs rémunérés » (Blumberg, 1981).*

Une équipe hollandaise signale n'avoir observé qu'une incidence limitée de l'hépatite non-A non-B aux Pays-Bas, sans relation avec le taux de transaminases des donneurs (Katchaki & al, 1981a). Elle considère qu'à la différence du dépistage de l'HBsAg, le dosage des ALT n'a pas de valeur universelle, et que l'introduction de ce dépistage devrait être considéré – au mieux – sur une base régionale (Katchaki & al, 1981b). Aach répond que l'échantillon hollandais est trop réduit au regard des effectifs des deux études américaines (Aach, 1981).

L'AABB et l'ARC réunissent des comités d'experts pour étudier les conséquences à tirer des travaux des NIH et du TTVG[34]. En particulier, il convient de définir des seuils d'exclusion et

---

34 Un résumé des débats est publié dans le *Journal of the American Medical Association* (Cowart, 1981).

de déterminer l'attitude à l'égard du donneur présentant des ALT élevées. Pour Alter, des NIH, la standardisation du test posera des problèmes, car on observe des taux d'ALT différents selon le sexe, la race ou le groupe sanguin. Chaque centre devra évaluer le niveau moyen des ALT dans sa population, pour exclure ceux dépassant 2,25 fois l'écart-type, ce qui risque de conduire à une situation où du sang accepté dans une région sera rejeté dans d'autres. Pour Holland :

> *« nous devrons dire à un donneur que nous utilisons un test enzymatique destiné à autre chose et qui comporte 70% de faux positifs et 70% de faux négatifs, et que nous n'avons pas de standard de comparaison. Qu'est-il supposer penser ? »*

Alter considère que seule une rigoureuse étude contrôlée permettrait de recommander la généralisation du test ; *« mais cela pose des problèmes éthiques et moraux, et je doute que cette étude soit jamais menée ».*

Le Dr Pindyck, du New York Blood Center (NYBC) et qui a participé à l'étude du TTVG, annonce qu'elle mettra ce nouveau dépistage en œuvre : le test n'est pas spécifique, mais il identifie des donneurs à risques. Il faudra probablement 5 à 10 ans pour qu'un test spécifique soit développé. Elle note qu'Alter n'est pas contre le test (qui est utilisé aux NIH), mais contre sa généralisation obligatoire. Quant à la Croix Rouge américaine, elle cherche à mieux évaluer le nombre d'hépatites qui pourront être évitées, tout en manifestant sa préoccupation devant les aspects économiques de la question. (Cowart, 1981)

L'AABB se prononce contre la mise en place du dépistage des ALT aux États-Unis, sur la base (non exclusive) des éléments suivants :

1. *« la mesure des ALT, test d'un aspect des fonctions hépatiques, n'est pas un test spécifique pour l'hépatite non-A non-B ;*
2. *aucune étude n'a montré que l'élimination effective des donneurs à ALT élevées réduirait l'incidence de l'élévation post-transfusionnelle des ALT, et encore moins l'hépatite. [...] Il est essentiel de montrer que l'élimination des donneurs à ALT élevés réduit le nombre de receveurs ayant des ALT élevées ;*
3. *la signification de l'élévation des ALT après transfusion est inconnue. Une évaluation complémentaire des implications à long terme d'élévations transitoires et persistances des ALT après transfusion sur la santé est nécessaire. Dans la moitié des cas, les enzymes reviennent à la normale. Chez ceux qui persistent plus d'un an, la pathologie du foie est modérée, et sa signification à long terme est inconnue ;*
4. *il n'y a pas assez d'information pour établir un seuil d'exclusion des donneurs [celui-ci pourrait varier suivant les régions] ;*
5. *les méthodes de dosage des ALT doivent être évaluées [dans les conditions d'un dépistage de routine pour un centre de transfusion] ;*

6. *les effets sur la base de donneurs sont inconnus. La perte estimée à 3% pourrait peser sérieusement sur la ressource nationale en sang, déjà précaire. On doit disposer d'études sur l'effet d'une telle réduction pour s'assurer que de fortes pénuries ne provoqueront pas une morbidité et une mortalité supérieure à celle qui sera évitée par le dépistage généralisé. »*

L'AABB conclut :

> *« en attendant que d'autres données soient disponibles, nous croyons que les meilleurs intérêts des nombreux patients qui dépendent d'un approvisionnement fiable en sang sont mieux servis par la poursuite des recherches que par une modification des conditions d'exclusion des donneurs » (Transfusion 1981;22(1):4-5)* [35].

Un médecin du New Jersey s'interrogeant sur les conséquences éthiques et légales d'une telle décision (Kosmin in Kosmin & al, 1982), le Dr Holland lui précise que le dépistage des ALT risque de réduire l'approvisionnement en dérivés sanguins[36]. Il rappelle que certains travaux ne valident pas l'association d'un risque élevé d'hépatite avec des transaminases élevées, et que d'autres méthodes sont envisageables, notamment l'exclusion des donneurs porteurs de l'anti-HBc. Ces méthodes sont toutes non spécifiques. En l'absence d'étude prospective contrôlée prouvant leur efficacité, et au regard du risque de pénurie majeure et des surcoûts qu'entraînerait un dépistage national, les organismes de transfusion sanguine préfèrent approfondir le sujet et s'en tenir à des méthodes éprouvées : les dons non rémunérés, le non recours aux produits poolés, et l'usage le plus réduit possible des transfusions sanguines (Holland in Kosmin & al.,1982). Pour le Dr Sandler, directeur adjoint des services de transfusion de l'ARC, les seuls faits pertinents sont l'absence de preuve de l'efficacité d'un tel dépistage, et la faible compréhension de l'étiologie, de la signification clinique et de l'histoire naturelle des transaminases élevées chez les receveurs. Un comité technique réunissant de nombreux experts n'a pu parvenir à un consensus :

> *« les médecins peuvent continuer à transfuser selon leur pratique habituelle sans crainte de compromettre les meilleurs intérêts de leurs patients » (Sandler in Kosmin & al.,1982).*

Le Dr Pindyck rend compte des premiers résultats de la mise en œuvre du dépistage au NYBC depuis janvier 1982 : le coût est de 2$ par prélèvement, et que l'exclusion touche 1,6% des donneurs, sur un bassin de 18 millions d'habitants, sans que l'on observe de différences entre les différentes zones, pourtant très diverses. Les dons en provenance d'Europe

---

35 Le comité de l'AABB qui statue sur ce dossier est présidé par le Dr Bove, par ailleurs président du comité consultatif des produits sanguins de la FDA. Il comprend également le Dr Holland, des NIH.

36 Il signale que le Dr Kusmin est dans une zone qui bénéficie d'importations de sang en provenance d'Europe.

sont également testés, et les résultats sont proches de ceux obtenus aux États-Unis : *« cela suggère que quand de grands nombres de donneurs sont testés, les différences entre régions deviennent moins importantes que les données préliminaires ne le laissaient prévoir »*. Elle conclut :

> *« la démonstration d'une diminution de l'hépatite post-transfusionnelle des receveurs de sang testé réclamerait une étude prospective en double aveugle, qui prendrait des années, coûterait plusieurs millions de dollars et retarderait sans nécessité la prise de décision. [Les études du TTVG et des NIH] fournissent une information suffisante justifiant un dépistage pour protéger les patients de l'hépatite non-A non-B » (Pindyck in Kosmin & al.,1982).*

L'étude du taux de transaminases de plus de 10 000 donneurs américains montre que les individus ayant des taux élevés ont un profil sociodémographique comparable à celui des porteurs de l'hépatite B, et qu'ils sont plus souvent porteurs de l'anti-HBc ou de l'anti-HBs que les donneurs à taux normal (Kahn & al., 1982).

Une analyse coût/bénéfice du dépistage des ALT est menée par une équipe comportant un responsable de l'ARC. Les auteurs évaluent le coût du dépistage national à plus de 42 M$; le modèle d'histoire naturelle des transaminases élevées et les estimations de coûts associées font apparaître un bilan favorable au dépistage. Mais

> *« la conclusion la plus importante de cette enquête est que l'information actuelle sur la fréquence et la sévérité de l'hépatite non-A non-B symptomatique est insuffisante pour fournir la précision nécessaire pour une prise de décision [...] De plus, aucune étude prospective randomisée n'a montré que l'exclusion des donneurs aux transaminases élevées diminuerait l'incidence de l'hépatite ».*

Des études complémentaires sont donc nécessaires, de même que l'examen d'autres méthodes, comme le dépistage de l'anti-HBc.

> *« Les incertitudes associées à tous ces problèmes illustrent la difficulté d'accepter une solution provisoire [...] et démontrent le besoin d'un test de dépistage spécifique des porteurs de la maladie » (Hornbrook & al., 1982).*

Début 1982, deux équipes confirment l'observation faite par le TTVG (Stevens & al., 1981) d'un risque de transmission de l'hépatite non-A non-B plus élevé par le sang de donneurs porteurs de l'anti-HBc. En Australie, où l'hépatite post-transfusionnelle touche 2% des patients en chirurgie cardiaque, l'exclusion de ces donneurs pourrait réduire de moitié l'hépatite non-A non-B post transfusionnelle (Cossart & al., 1982). L'équipe californienne aurait pu éviter 4 cas d'hépatite non-A non-B sur 6 en éliminant le sang anti-HBc.

> *« S'accumulent les preuves indiquant que les virus liés à l'hépatite B peuvent être responsables d'une proportion substantielle de cas d'hépatite non-A non-B. Le*

dépistage de l'anti-HBc comme moyen de réduire les hépatites post-transfusionnelles mérite une évaluation soigneuse ». (Vyas & Perkins, 1982).

Une étude néerlandaise infirme ce lien : elle a observé autant d'hépatites non-A non-B, que le sang soit anti-HBc ou non. Ce résultat constitue un nouvel écart entre l'épidémiologie de la maladie aux États-Unis et aux Pays-Bas (Katchaki & al., 1982). Mais Vyas rétorque que leur définition de l'hépatite non-A non-B est plus lâche que celle utilisée aux États-Unis, et que la faiblesse de leur échantillon ne leur permet pas de distinguer entre hépatites post-transfusionnelles et hépatites nosocomiales (Vyas & Blum, 1982).

Une équipe italienne a suivi à long terme des patients ayant développé une hépatite non-A non-B post-transfusionnelle aiguë. 1 à 5 ans après l'apparition de la maladie, 36% d'entre eux présentent, à la biopsie, les signes d'une cirrhose ; l'un en est décédé.

« L'évolution [de l'hépatite non-A non-B post transfusionnelle] est plus grave que ne le suggèrent les études passées »

Ces dernières se fondaient sur des biopsies plus précoces, ce qui peut expliquer la différence. (Realdi & al., 1982).

Enfin, quelques correspondances américaines signalent que la prévalence des marqueurs de l'hépatite B est beaucoup plus importante chez les détenus. Kibby & al. (1982) décèlent l'HBsAg chez 4,1% d'un échantillon de 293 nouveaux prisonniers, taux nettement supérieur à celui observé dans les travaux des années 1970. La prévalence chez les nouveaux détenus est de 3,7% pour Bader (1983), de 2,26% pour Kaufman & al. (1983) ; ces auteurs précisent que les détenus cumulent les facteurs de risque : faible niveau socio-économique, toxicomanie, tatouage artisanal, homosexualité, promiscuité[37].

En 1983, la revue *Vox Sanguinis* consacre un forum au dépistage des ALT : les positions n'ont pas évolué (Aach & al., 1983). Aach y demeure favorable, car on n'a pas progressé sur la voie d'un test spécifique et il est de moins en moins probable qu'une étude prospective contrôlée du dépistage des ALT soit mise en œuvre. Le problème de la perte de 1 à 3% des donneurs n'est pas négligeable, mais il est très probable qu'un test spécifique soit aussi sinon plus sélectif. Enfin, puisqu'on continue à rejeter les donneurs ayant un passé ictérique sans réelle preuve de l'efficacité de cette mesure, il serait logique de rejeter ceux ayant des transaminases élevées, puisque le risque est documenté. *« Il n'est pas loyal de différer la décision, peut-être indéfiniment, dans l'attente d'un test spécifique et sensible »*. Pour les autres intervenants américains, parmi lesquels Holland et Gerety, l'absence d'étude prospective

---

37 Un article d'une équipe italienne publié par une revue britannique confirme cette analyse. L'incidence de l'HBsAgh est de 6,7% dans la population carcérale (prisonniers et gardiens) contre 2,4% dans un groupe contrôle (Chiaramonte & al., 1982)

contrôlée ne permet pas de disposer de preuve scientifique. Deux participants écossais partagent cette opinion, l'un jugeant en outre qu'un tel dépistage risque de décourager et d'inquiéter les donneurs. Un intervenant allemand considère que ce test doit être maintenu[38], alors que deux responsables de la Croix-Rouge néerlandaise notent que l'hépatite post-transfusionnelle est apparemment *« plus rare aux Pays-Bas et son évolution peut-être moins grave qu'aux États-Unis »*.

En mai 1983, le comité d'experts en transfusion sanguine du Conseil de l'Europe estime :

> *« le dépistage des ALT n'a pas fait la preuve qu'il représentait une méthode satisfaisante [pour réduire l'hépatite non-A non-B] et [...] le comité ne recommande pas son introduction comme dépistage systématique des dons du sang »*

Le RTF et les maladies transmissibles par transfusion

Le paludisme

En juillet 1980, le Pr Ducos a informé la DGS que le groupe de travail constitué par le SNTS à la demande du ministère pour examiner la possibilité de mettre en œuvre un dépistage sérologique du paludisme a conclu par la négative, en raison de la pénurie d'antigènes standardisés. Il suggérait l'octroi de crédits pour développer des tests de dépistages, ainsi que la promotion d'une collaboration des CTS avec les laboratoires de parasitologie.

Fin 1981, les progrès réalisés dans la production de réactifs permettent d'envisager un dépistage de routine du paludisme. Comme l'indique le Dr Saleun, on dispose désormais d'un approvisionnement abondant et parfaitement contrôlé d'antigènes plasmodiaux, produits notamment par BioMérieux.

> *« Simple, reproductible, rapide [...] et même si un nombre de questions demeurent sans réponse[39], [ce dépistage] nous paraît devoir être adopté rapidement par un grand nombre de centres de transfusion, permettant d'améliorer la sécurité transfusionnelle »*.

Il suggère que les procédures d'exclusion soient rediscutées :

> *« compte tenu d'impératifs économiques, celles-ci [doivent associer] toujours un interrogatoire très simple au dépistage sérologique désormais possible [...] Une seule question devrait être posée au donneur : avez vous quitté l'Europe depuis moins de 2 ans ?*

---

38 Il est pratiqué en Allemagne depuis les années 1960.

39 seuil de positivité, relative spécificité de la réaction pour un seul parasite, P. falciparum.

Si oui, le dépistage sérologique sera appliqué en fonction de la date et de la destination, les voyageurs revenus depuis moins de deux mois étant de toute façon exclus (Deroff & al., 1982[40]).

Fin 1982, un rapport du Dr Chataing présenté à la CCTS recommande la mise en place de mesures préventives contre le paludisme post-transfusionnel. Si le dépistage systématique de chaque don est écarté, il recommande que soit réservé au fractionnement le sang de tout donneur provenant d'une zone d'endémie depuis moins de 4 mois, et celui de tout donneur ayant effectué un séjour en zone impaludée dans les trois dernières années, sauf si un dépistage sérologique s'avère négatif (CCTS 25/11/82). Le Dr Chataing rédige un projet de modification de l'arrêté de 1976 sur les prélèvements sanguins, mais aucune modification de ce texte n'intervient[41].

Les hépatites virales

Le Pr Trépo rappelle, dans les *Progrès en Hématologie* de 1982, que la transfusion induit continuellement un très grand nombre de maladies chroniques du foie.

> *« Pour l'enrayer, il faut bien entendu éviter le recours à toute source de sang non seulement commerciale, mais aussi de groupes exposés tels que militaires, prisonniers, sujets de régions d'endémie » (Trepo, 1982).*

Le CTS de Tours publie les résultats d'une confrontation interlaboratoires des méthodes de dépistage de l'HBsAg qui fait apparaître que les nouveaux tests immunoenzymologiques, *« plus sensibles que les techniques d'hémagglutination passive, présentent un intérêt certain pour les CTS qui ne peuvent ou ne désirent pas utiliser les méthodes radioimmunologiques »*, qui demeurent les plus sensibles (Crouzat-Reynes, 1982). Une étude épidémiologique sur les donneurs du Calvados porteurs de l'HBsAg fait apparaître certains écarts par rapport aux données de la littérature internationale. En particulier :

> *« nous n'avons dans aucun cas trouvé d'arguments en faveur d'injections répétées de drogues : cette notion paraît tout à fait nette dans notre groupe de donneurs bénévoles où ce mode d'intoxication semble fort peu répandu. Il s'agit là d'une différence importante avec plusieurs études anglo-saxonnes qui révèlent dans leur population étudiée un grand nombre de drogués et d'homosexuels et qui en font un élément épidémiologique majeur » (Arsène & al., 1983).*

Le CTS de Toulouse présente des statistiques sur le dépistage de l'anti-HBc, pratiqué dans ce centre depuis début 1979. En particulier, sur 52 176 donneurs, 2 799 sont anti-HBc+. Si 2 363

---

40 le manuscrit de l'article a été remis en septembre 1981.

41 Il signale à la DGS que l'arrêté de 1976 en vigueur ne fait plus mention des contre-indications au don du sang ou de la destination de certains prélèvements.

sont aussi porteurs de l'anti-HBs, 376 ne sont porteurs que de l'anti-HBc, et 60 présentent l'HBsAg.

> *« Les donneurs susceptibles de transmettre le virus B, dépistés par la recherche de l'anti-HBc, sont donc beaucoup plus nombreux que ceux dépistés par la recherche de l'HBsAg » (Smilovici & Ducos, 1981).*[42]

Une équipe du CTS de Lille ayant effectué des recherches sur l'anti-HBc estime

> *« les porteurs du seul anti-HBc offrent un plus grand risque de transmission d'hépatite si leur taux est élevé et s'ils n'ont pas d'anticorps anti-HBs. [Ils correspondent] soit à des porteurs chroniques à faible taux d'HBsAg soit à des malades sans antigénémie décelable ou ayant éliminé leur HBsAh » (Maniez-Montreuil & al., 1982)*

En 1981, le CTS de Toulouse, dirigé par le Pr Ducos, décide d'ajouter le dépistage des ALT à celui de l'anti-HBc sur tous ses prélèvements. En juin 1982, le Pr Trépo et les CTS de Lyon et de Toulouse lancent deux études destinées à évaluer l'intérêt d'une sélection des donneurs de sang en fonction de leur taux d'ALT. Celle de Lyon s'achèvera en février 1983, celle de Toulouse se poursuivra jusqu'en mai 1985. Ces études sont menées de façon prospective et contrôlée. À Lyon, 200 malades de l'hôpital cardiologique sont sélectionnés, et sont divisés en deux groupes, l'un recevant du sang dont les ALT n'ont pas été mesurées, l'autre du sang avec des ALT normales. Les malades recevant des produits poolés sont exclus de l'enquête[43].

Dans une communication au congrès de transfusion sanguine de Saint-Étienne en juillet 1982, le Pr Trepo et le Dr Chataing rendent compte du statut sérologique de 104 donneurs impliqués dans 15 cas d'hépatites post-transfusionnelles. Cette étude fait apparaître que l'éviction des donneurs présentant l'anti-HBc seul et/ou présentant une élévation des transaminases aurait permis d'éviter 8 des 9 hépatites B et 7 des 9 hépatites non-A non-B. Les auteurs concluent à l'efficacité de la détection systématique de ces marqueurs (Chèvre & al., 1983).

À Lyon, sur 2 000 prélèvements testés, 3,5% présentent des ALT élevées (supérieures à 45 UI/ml) (Chataing & al., 1983) À Rennes, un dépistage expérimental des transaminases sur 300 donneurs fait apparaître 4% de SGOT supérieures à 40 UI/ ml. Les auteurs notent qu'il est difficile de faire la part qui revient à l'hépatite non-A non-B et à l'alcoolisme dans ces anomalies, et que les problèmes économiques et psychologiques que soulèverait la mise en œuvre d'un dépistage systématique en rendant la réalisation difficile (Torte & al, 1983).

---

42 La communication indique par ailleurs que sur un échantillon de 8 donneurs porteurs de l'HBsAg, *« deux étaient des donneurs en milieu carcéral récemment contaminés puisque l'anti-HBc est apparu par la suite ».*

43 Les résultats lyonnais ne feront l'objet d'aucune publication avant le 22 novembre 1985, date à laquelle ils seront présentés à la SNTS. Le protocole est celui présenté dans la revue de l'ADTS en mars 1986.

Dans le forum de Vox Sanguinis consacré au dépistage des ALT (Aach & al., 1983), les Prs Ducos, Trepo et les Drs Chataing et Smilovici considèrent que ce test est parfaitement standardisé et peut être facilement automatisé.

> *« On ne peut plus éviter confortablement la question de la prévention de l'hépatite post-tranfusionnelle sans être coupable [...] Comment utiliser l'information selon laquelle le dépistage des ALT pourrait dès maintenant éviter au moins la moitié des hépatites post-transfusionnelles ? »*

La réponse dépendra de celui à qui elle est posée : le receveur voudra certainement qu'on utilise du sang testé tant qu'il y en aura, l'économiste de la santé demandera une analyse coût bénéfice, le donneur évoquera son inquiétude face à la signification inconnue de ce test sur sa santé future, *« le juriste pourrait conseiller à des clients potentiels que cela vaut un procès »*. Le choix n'est pas facile. De plus, le dépistage de l'anti-HBc réduirait également le risque pour le receveur[44]. La décision à prendre dépend de l'épidémiologie de l'hépatite post-transfusionnelle, des besoins en sang, de l'évaluation de l'intérêt respectif du dépistage des ALT et de l'anti-HBc, et des problèmes de mise en œuvre des tests, données qui ne sont pas homogènes au niveau mondial. Des études doivent donc être entreprises pour valider l'extrapolation des données américaines (Chataing & al. in Aach & al., 1983).

En juin 1983, la Gazette publie un compte-rendu des journées méditerranéennes de la transfusion sanguine. S'agissant des hépatites post transfusionnelles,

> *« les hépatites B sont moins préoccupantes désormais : nos techniques de détection sont précises, sensibles et fiables, les polytransfusés à risques peuvent être vaccinés. Mais ce progrès met en pleine lumière les hépatites non-A non-B [ainsi que le cytomégalovirus]. Prévenir vaut mieux que guérir, dit-on ; faut-il alors doser les transaminases chez tous les donneurs de sang ? »*

L'APPARITION DU SIDA : UN NOUVEAU RISQUE TRANSFUSIONNEL ?

La découverte de la maladie

Un syndrome américain qui apparaît dans des groupes bien déterminés

Le 5 juin 1981, le bulletin épidémiologique du Center of Disease Control (CDC) d'Atlanta fait état de 5 cas graves d'une forme rare de pneumonie (pneumocystose) observés à Los Angeles entre octobre 1980 et mai 1981 chez de jeunes homosexuels utilisateurs de poppers (drogues aphrodisiaques à effet rapide). Le 4 juillet, le CDC rapporte 26 cas de sarcome de

---

44 Au regard du coût de ces dépistages, on pourrait remplacer celui de l'HBsAg par celui de l'anti-HBc. À Toulouse, tous les porteurs de l'HBsAg sont détectés par l'anti-HBc. La prévalence de l'anti-HBc est de 5,38%, les porteurs de ce seul anticorps représentant 0,72% des dons.

Kaposi (cancer de la peau très rare) observés chez de jeunes homosexuels depuis le début 1979, ainsi que 10 nouveaux cas de pneumocystose.

En décembre, alors que plus de 180 cas comparables sont désormais connus du CDC, trois articles dans le *New England Journal of Medecine* analysent en détail certains des cas signalés par le CDC. Ces malades présentaient des nombreuses déficiences de leur système immunitaire, qui ont entraîné la survenue d'infections opportunistes ou du sarcome de Kaposi. En particulier, la répartition de certaines catégories de lymphocytes (les T4, dits *helpers*, et les T8, dits *suppressors*) apparaît modifiée, le ratio T4/T8 étant inversé par rapport aux sujets sains (Gottlieb & al., 1981).

En juin 1982, les données collectées par le CDC font apparaître que les homosexuels ne sont pas les seuls atteints d'affections provoquées par cette immunodéficience : s'y ajoutent des cas d'hétérosexuels, hommes ou femmes utilisant des drogues par voie intraveineuses, et des cas d'immigrants récents provenant d'Haïti, ne se déclarant ni homosexuels ni drogués. Enfin, le 16 juillet 1982, le CDC signale trois cas de pneumocystose chez des hémophiles A recevant des injections fréquentes de concentrés de facteur VIII, au tableau clinique très proche :

> *"Quoique la cause de ce dysfonctionnement sévère de l'immunité soit inconnue, l'apparition de 3 cas d'hémophiles suggère la possible transmission d'un agent par les produits sanguins" (MMWR 16/07/82).*

En août, la revue *Science* dresse un état des connaissances sur la nouvelle maladie, désormais appelée syndrome immmunodéficitaire acquis, ou SIDA, qui a frappé plus de 470 personnes en 4 ans et en a tué près de la moitié. Un tiers des malades souffre d'un sarcome de Kaposi, le reste, d'infections opportunistes, de type pneumocystose, qui profitent d'un terrain inexplicablement immunodéprimé. La plupart des chercheurs pensent que la maladie est causée par un agent infectieux, peut-être un nouveau virus. La propagation du SIDA ressemble à celle de l'hépatite B : 75% des patients ont des pratiques homosexuelles, 12% sont des utilisateurs de drogues injectables par intraveineuse. Drogués et homosexuels sont fréquemment infectés par le virus de l'hépatite B, qui est aussi transmis par le sang ou les produits sanguins.

> *« [L'existence de 3 cas de SIDA chez les hémophiles] est particulièrement troublante en raison de la possibilité qu'ils aient contracté le SIDA par les produits sanguins avec lesquels ils préviennent les hémorragies. »*

Selon un membre des CDC cependant, il n'y a jusqu'à présent pas de preuve d'un lien entre une transfusion sanguine ordinaire et la maladie d'immunodéficience. Les produits sanguins destinés aux hémophiles sont préparés à partir du sang de plusieurs donneurs, ce qui signifie que leur exposition totale aux substances étrangères est bien supérieure à celle des patients qui reçoivent une transfusion de sang total. Parmi les malades, on compte encore 6% d'immigrants haïtiens, et 6% de cas divers sans lien précis entre eux.

La mortalité à long terme est estimée à 65%. Parmi les symptômes de la maladie, on observe un déficit en lymphocytes T, et un pourcentage anormalement faible de lymphocytes T4 par rapport aux lymphocytes T8. On a également observé des homosexuels ne souffrant pas du SIDA mais présentant des lymphadénopathies (ganglions gonflés) et une faiblesse généralisée, symptômes observés chez les malades du SIDA; cette observation suggère l'existence soit d'une phase préalable au SIDA déclaré, soit d'une version faible du SIDA.

S'agissant des causes de l'immunodéficience, l'hypothèse des poppers, un temps avancée, ne paraît plus valable, puisque ni les drogués, ni les hémophiles, ni les Haïtiens n'y ont recours. La similitude des populations à risque pour le SIDA et pour l'hépatite B, ainsi que la découverte de la maladie chez les hémophiles suggèrent l'hypothèse d'un agent viral[45]. Le CMV serait, dans ce cadre, un candidat possible ; mais il est difficile de comprendre pourquoi ce virus, ancien et très répandu, particulièrement chez les homosexuels, a soudain de tels effets. Certains considèrent que des stimulations antigéniques répétées (pratiques homosexuelles, injections de drogues ou de produits sanguins thérapeutiques) seraient à l'origine de l'immunodéficience ouvrant la voie aux infections opportunistes. Mais cette hypothèse n'explique pas la brusque apparition de la maladie, ni l'existence de malades haïtiens — sauf si l'on relève qu'Haïti est un lieu de tourisme homosexuel très fréquenté (Marx, 1982).

Dans une revue américaine, un chercheur des NIH, R Gallo qui a découvert en 1980 le premier rétrovirus humain, le HTLV[46], suggère que ce virus pourrait être impliqué dans le SIDA : « *il est endémique dans les Caraïbes, foyer possible du SIDA, est un agent cancérigène démontré et partage avec l'hépatite B un talent pour la transmission par les dons du sang* » (Gallo, 1982 ; cité par Seytre, 1993)

On découvre que des homosexuels en bonne santé présentent des anomalies immunologiques identiques à celles observées chez les homosexuels atteints du SIDA, notamment le ratio T4/T8 inversé (Stahl & al, 1982 ; Kornfeld & al., 1982).

En septembre, le CDC publie un rapport relatif à l'innocuité du nouveau vaccin contre l'hépatite B[47] (MMWR, 3/9/82). Ce vaccin est produit à partir du plasma de porteurs chroniques de l'HBsAg, et particulièrement d'homosexuels. Le rapport rappelle les procédures de sélection des donneurs, d'inactivation du plasma et de test d'innocuité, et indique qu'aucun cas de SIDA n'a été observé chez les personnes déjà vaccinées. Chin (1982) note que la détection de cas de SIDA chez les hémophiles et les spéculations sur l'éventuelle transmission

---

45 Le processus de fabrication des concentrés comporte des filtrations. Seuls des organismes très petits, comme les virus, sont susceptibles de passer au travers. [NDA]

46 Human T-cell Leukemia Virus. Ce virus est particulièrement répandu dans certaines régions du Japon et dans les Caraïbes. 5% à 10% des personnes infectées développent une leucémie. Une variante de ce virus, baptisée HTLV-II, sera découverte fin 1982.

d'un agent du SIDA par le sang et les dérivés sanguins ont fait craindre que le vaccin ne soit contaminant.

> *« même si un agent transmissible par le sang était responsable du SIDA - un grand si - on ne peut s'attendre à le voir survivre aux procédures d'inactivation chimiques et physiques ».*

Dans une mise à jour des cas de SIDA, le CDC donne la liste des groupes à risque : homosexuels, toxicomanes, Haïtiens, *« et peut-être hémophilie A »* (MMWR, 24/09/82).

En novembre, le CDC émet des recommandations destinées au personnel médical et de laboratoire :

> *« L'étiologie des déficiences immunitaires est inconnue. Une hypothèse compatible avec les observations actuelles est qu'un agent transmissible peut être impliqué. Si c'est le cas, la transmission de l'agent devrait nécessiter des contacts intimes et directs, comme les rapports homosexuels, la voie parentérale qui intervient chez les toxicomanes et peut être chez les hémophiles traités avec des produits sanguins. Une transmission aérienne et par rapports interpersonnels n'apparaît pas probable. Ce modèle rappelle la distribution et le mode de contamination de l'hépatite B, et l'infection par le virus de l'hépatite B est fréquente parmi les cas de SIDA » (MMWR, 05/11/82).*

Début décembre, lors du congrès annuel de la Société Américaine d'Hématologie, une communication fait état d'un cas d'infection opportuniste chez un hémophile, en notant que l'origine de cette maladie (effet immunosuppresseur des concentrés de facteur VIII ou agent transmissible) demeure spéculative (Eyster & al., 1982). Trois autres communications portent sur l'état immunologique de petits échantillons d'hémophiles en bonne santé, établi en mesurant notamment le ratio T4/T8. Weintrub & al. (1982) constatent des fonctions immunologiques très perturbées chez 10 hémophiles traités en prophylaxie intensive par des concentrés, dont 5 ont moins de 20 ans. Menitove & al. (1982) trouvent des anomalies chez plus d'un tiers d'un échantillon de 22 hémophiles ; aucun hémophile traité avec des cryoprécipités ne présente ces anomalies. Luban & al. (1982) n'ont pas observé d'anomalies chez 20 jeunes hémophiles ; ils ajoutent en conclusion qu'une exposition prolongée aux concentrés de facteur VIII pourrait constituer un risque lié à l'âge.

Lors d'un autre congrès, Andes & al. (1982) observent d'importantes perturbations, comparables à celles des homosexuels ayant le SIDA sur un échantillon de 6 hémophiles sévères.

En décembre 1982, le CDC décrit 4 nouveaux cas d'hémophiles atteints du Sida, plus un suspect. Chacun a été traité avec des lots différents de concentrés. Deux des nouveaux cas sont des enfants de 7 et 10 ans *« et les enfants hémophiles doivent maintenant être considérés*

---

47 autorisé aux États-Unis en novembre 1981, et commercialisé à partir de juin 1982.

comme à risque ». Les 3 hémophiles signalés en juillet, ainsi que deux des nouveaux cas, sont décédés (*MMWR*, 10/12/82). Sous le titre « *Possible transfusion associated AIDS* », le CDC rapporte aussi le cas d'un nouveau-né de San Francisco ayant reçu plusieurs transfusions massives de sang et de dérivés sanguins qui a développé 14 mois plus tard une immunodéficience et des infections opportunistes. La recherche des 19 donneurs à l'origine des produits reçus a permis d'identifier un malade du SIDA, en bonne santé à l'époque du don.

> « *Si la maladie de l'enfant est le SIDA, son apparition après injection de dérivés sanguins conforte l'hypothèse de l'agent infectieux. [...] Cependant, tant qu'il n'y a pas de test pour le SIDA, toute interprétation de la maladie de l'enfant doit être faite avec prudence. Si les dérivés transfusés contenaient un agent étiologique du SIDA, on doit supposer que cet agent peut être présent dans le sang du donneur avant l'apparition des symptômes de la maladie, et que la période d'incubation peut être relativement longue. [...] Ce compte rendu et ceux relatifs à des hémophiles atteints du SIDA qui continuent à nous parvenir posent de sérieuses questions sur le possibilité de transmettre le SIDA par le sang et les produits sanguins* » *(MMWR, 10/12/82).*

Enfin, le CDC signale que 4 enfants présentent manifestations comparables au SIDA. La mère de l'un d'entre eux est morte du SIDA, celle d'un autre est une prostituée toxicomane en présentant certains signes, les deux derniers sont de parents haïtiens ; aucun n'a été transfusé. 6 autres enfants ont des infections opportunistes (pneumocystoses), et 12 présentent des signes cliniques de grave immunodéficience (*MMWR*, 17/12/82).

Le 7 janvier 1983, un éditorial de *Science* juge que ces cas étayent l'hypothèse d'un agent transmissible par les contacts intimes, y compris familiaux ou par les produits sanguins ; « *cette dernière possibilité pose un sérieux problème de santé publique quant à la sécurité des produits sanguins utilisés par les hémophiles, et peut-être par le grand public* » ce qui pose de graves problèmes de santé publique. S'agissant des enfants, le CDC est plus prudent : ils seraient considérés comme des cas de SIDA s'ils étaient adultes, mais la possibilité d'immunodéficience congénitale ne peut être exclue[48]. Quant au nourrisson transfusé, l'identification du donneur a de sérieuses implications : « *l'agent doit avoir été présent et infectieux plusieurs mois avant l'apparition des symptômes* » (Marx, 1983a).

Une maladie présente aussi en France ?

Au cours de l'été 1981, un médecin français, le Dr Rozenbaum, observe que l'un de ses patients, steward homosexuel ayant séjourné aux États-Unis, présente des symptômes compara-

---

[48] deux autres enfants de la prostituée toxicomane présentent soit une pneumocystose, soit des signes cliniques d'immunodéficience ; mais ils sont tous de père différent.

bles à ceux décrits par le CDC[49]. Un groupe informel de médecins se constitue, qui entreprend de recenser les cas de SIDA en France puis, avec une subvention de la DGS, de travailler sur cette nouvelle pathologie inconnue[50].

Mi 1982, le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) annonce qu'une enquête visant à recenser les cas de sarcome de Kaposi et de pneumocystose est en cours. Au vu des premiers résultats (3 pneumocystoses chez des personnes ayant séjourné aux États-Unis et 6 cas de Kaposi, très hétérogènes, dont 4 ont été diagnostiqués avant 1979 ; les 9 malades sont homosexuels), *« il ne semble pas, au moins pour les Kaposi, que l'on se trouve placé devant un phénomène épidémique récent comparable à celui des États-Unis »* (BEH n°25, 1982).

Quelques semaines plus tard, le BEH signale notamment qu'aux États-Unis, des cas ont été identifiés chez des toxicomanes, des Haïtiens et 3 hémophiles. L'existence de rapports sexuels entre malades *« ne peut pas permettre d'incriminer un facteur infectieux avec certitude »*, un facteur d'environnement commun aux malades pouvant également intervenir. Quand aux hémophiles, *« ceci suggère la possibilité d'une transmission d'un agent [...] à partir des produis sanguins reçus »*. (BEH n°37, 1982). Fin novembre 1982, 21 cas ont été identifiés en France : 9 sarcomes de Kaposi (dont 6 chez des homosexuels, et 5 ont effectué un séjour dans une zone d'endémie de cette affection) et 10 cas d'infections opportunistes (dont 3 homosexuels qui ont séjourné aux États-Unis ; 3 ont séjourné à Haïti – l'un y a subi de multiples transfusions – et 3 autres en Afrique équatoriale). Enfin, deux homosexuels présentent à la fois un Kaposi et des affections opportunistes ; ils avaient séjourné dans la zone Pacifique et à Djibouti. Le BEH note qu'aux États-Unis comme en France, les recherches s'orientent vers l'hypothèse d'un agent transmissible par voie vénérienne ou sanguine, responsable d'une immunodépression, le CMV et le HTLV étant particulièrement soupçonnés.

Fin décembre, le groupe de travail constitué par le Dr Rozenbaum prend contact avec des spécialistes des rétrovirus de l'Institut Pasteur, les Drs Montagnier, Chermann et Barre-Sinoussi ; le Dr Leibowitch s'adresse lui au Pr Gallo.

Le Sida et la transfusion sanguine : Premières réactions américaines

Quelles conséquences pour les hémophiles américains ?

Aux États-Unis, dès la découverte de 3 cas chez des hémophiles, le CDC contacte la National Hemophilia Foundation (NHF) et organise le 27 juillet une réunion où les différents acteurs

---

49 Ce premier cas français est publié début mars (Rozenbaum & al., 1982)

50 il comprend, à la fin de l'année, les Drs Bouvet, Brunet, Brun-Vézinet, Cavaille-Col, Chaperon, Gluckmann, Kernbaum, Klatzmann, Lachiver, Leibowitch, Mayaud, Meyer, Picard, Revuz, Saimot, Seux, Vilalonga, Weisselberg. Le Dr Weisselberg et le Dr Bouvet font partie du secrétariat d'État à la santé, qui recrutera le Dr Brunet, épidémiologiste, pour suivre ce dossier.

du système transfusionnel sont informés de ces cas. Si les homosexuels, toxicomanes et Haïtiens présentent un risque particulier vis à vis de cette maladie, reste à savoir si l'immunodéficience observée chez les hémophiles a la même origine ; de même faut-il établir si les produits sanguins, et particulièrement le facteur VIII, présentent un risque. Les participants recommandent la recherche d'éventuels autres cas chez les hémophiles, ainsi que le développement de techniques d'inactivation virale du facteur VIII (IoM, 1995, Annexe D).

En novembre, la NHF demande aux producteurs de produits anti-hémophiliques de prendre des mesures pour exclure du don de sang ou de plasma les homosexuels, les drogués et les immigrants d'Haïti.

Début décembre 1982, une réunion du comité consultatif des produits sanguins de la FDA est consacrée aux moyens de réduire l'infectivité des concentrés de facteur VIII[51]. Les différentes méthodes sont présentées, ainsi que l'état des recherches des producteurs[52]. Les problèmes méthodologiques font l'objet de longues discussions. En particulier, quel marqueur utiliser pour mesurer la réduction de l'infectivité des produits, puisque l'agent de l'hépatite non-A non-B est inconnu ? et jusqu'à quel point la réduire ?[53] L'éventuelle amélioration de la sécurité entraînera aussi une diminution du rendement de la production et une hausse du prix des produits :

> *« Sommes-nous prêts à accepter un rendement moindre et un coût plus élevé pour un résultat non prouvé et qui ne pourra pas être prouvé dans un futur proche ? »*

Le Dr Aledort et le Dr Hilgartener, représentants de la NHF, considèrent que ces inconvénients excèdent largement un bénéfice hypothétique, que la production de produits présentés comme plus sûrs (même si ce n'est pas prouvé) placera les médecins dans une situation morale et légale difficile ; il est préférable de ne pas modifier les produits existants. Le Dr Hilgartner ajoute que l'hépatite n'est pas un problème aussi important et que les hémophiles peuvent l'assumer. Le problème du SIDA est lui aussi longuement évoqué. Le Dr Evatt du CDC fait le point sur la situation, et le Dr Menitove présente les résultats de mesures des ratios T4/T8 chez des hémophiles : 50% des utilisateurs de concentrés ont des ratios anormaux, contre 10% des utilisateurs de cryoprécipités. Si l'anomalie immunologique est significativement associée au SIDA, l'incidence de la maladie est supérieure à ce que fait apparaître le seul nombre de cas de SIDA. Le Dr Aledort indique que l'hypothèse du retour aux cryopréci-

---

51 Une reproduction d'un compte rendu de cette réunion a été publiée sur Internet par un avocat américain, Charles R Kozak. Y participent notamment les Dr Tabor, Gerety et Aronson.

52 Le procédé Hyland n'est pas décrit, étant *« confidentiel »*.

53 Il est suggéré d'utiliser l'HbsAg comme marqueur, et de fixer comme objectif de supprimer l'infectivité de 10^2 doses d'HbsAg par ml.

pités a été discutée à la NHF. Aucune recommandation n'est prise par le comité.[54]

Quelques jours plus tard, la FDA demande aux producteurs américains de concentrés ne pas utiliser de plasma ou de sang collecté dans les zones d'endémie du SIDA (New-York, San Francisco et Los Angeles) ou dans les prisons (Krever, 1997).

Le 21 décembre, la NHF diffuse un bulletin aux médecins traitants d'hémophiles indiquant notamment :

> *« Il y a une inquiétude croissante que le SIDA puisse être transmis par les produits sanguins. Les patients et les parents devraient être informés des risques. Il n'y a pas de preuve concluante que le cryoprécipité ou le PFC réduise le risque de SIDA. Nous considérons cependant que ce n'est pas le moment d'utiliser des concentrés pour traiter des patients qui ne l'ont encore jamais été, sauf en cas d'indication médicale urgente [...] : enfants de moins de 4 ans, diagnostics récents d'hémophilie, hémophiles modérés. La NHF ne recommande pas un changement de thérapeutique. Et de toute façon, il ne faut pas restreindre l'usage de la thérapeutique transfusionnelle lorsqu'elle est nécessaire » (in Krever, 1997).*

La conférence organisée par le CDC : Alerte sur la transfusion sanguine américaine ?

Le 4 janvier 1983, une conférence se tient au CDC afin d'examiner si des mesures doivent être prises en matière de transfusion sanguine. 200 personnes représentent de nombreuses institutions, comme les banques de sang universitaires, l'industrie pharmaceutique, l'AABB, l'ARC, les NIH, la NHF, les associations d'homosexuels et des experts de l'hémophilie, et la presse est présente. Des comptes rendus détaillés sont publiés par *Science* (Marx, 1983b) puis par le *Journal of American Medical Association* (Check, 1983).

Le CDC indique que le nombre de cas de SIDA double tous les 6 mois, et que la maladie semble avoir une période de latence pouvant aller jusqu'à 1 an ou plus[55].

Certains participants émettent des doutes sur la réalité du risque de transmission du SIDA par le sang. Le Dr Kellner, du New York Blood Center et le Dr Bove jugent que le nombre de cas observés est bien trop faible pour justifier des mesures de prévention de grande ampleur. Le Dr Kellner doute d'ailleurs de la nouveauté des affections dont sont atteints les hémophiles. Pour L. Aledort, conseiller médical de la NHF,

> *« il est trop facile de conclure qu'il y a un agent transmissible. Je ne peux pas l'exclure, mais les données ne sont pas là ».*

---

54 En réponse à une question sur la décision à prendre si un lot de produits comporte un don d'un malade du SIDA, un responsable de la FDA indique qu'elle ne prendra pas de mesure réglementaire à ce sujet.

55 Le CDC signale également qu'outre le cas du nouveau-né récemment publié, cinq autres cas de SIDA *« sans facteur de risque mais avec une transfusion dans les deux années antérieures »* sont en cours d'examen (IOM, 1996, Annexe D).

Il pense qu'un excès de stimulations antigéniques, qui finissent par déborder les défenses de l'organisme, est à l'origine de l'immunodéficience. Au contraire, les membres du CDC et d'autres participants jugent indubitable qu'un agent transmissible par le sang, sans doute un virus, est en cause. Quant aux hémophiles, le CDC signale que le SIDA a été en 1982 la deuxième cause de mortalité ; une étude du Dr Ratnoff fait apparaître que sur 100 hémophiles en traitement à domicile, 6 sont déjà morts, et 3 présentent les premiers symptômes. Les utilisateurs de facteur VIII sont particulièrement exposés en raison du poolage des plasmas qui servent à la fabrication des concentrés. Enfin, en raison d'une période de latence pouvant dépasser une année, de nombreux nouveaux cas sont à craindre, d'autant plus qu'un certain nombre de malades du SIDA étaient donneurs de sang ou de plasma.

Plusieurs mesures de prévention sont envisagées. La première est l'amélioration de la sécurité des dérivés sanguins. Plusieurs procédés d'inactivation virale, développés pour l'hépatite, sont en cours de développement. Un représentant d'Alpha annonce que son entreprise *« travaille sur un processus de chauffage du facteur VIII, et nous espérons faire un produit qui sera exempt d'hépatite et espérons-le du SIDA »*. Mais certains participants doutent *« qu'essayer de rendre les produits plus sûrs résoudra le problème »*.

Une seconde mesure est l'exclusion des plasmas à risque. Elle est déjà mise en œuvre par certains fractionneurs et certaines banques de sang, qui demandent aux membres des groupes à risques de s'identifier lors du don. L'industrie suit ainsi la recommandation émise en novembre par la NHF. D'ailleurs, *« il y a beaucoup de panique; les membres des sociétés locales d'hémophiles demandent aux banques de sang de faire quelque chose »*. Les représentants des associations homosexuelles s'élèvent vivement contre cette discrimination d'une communauté entière en raison d'un risque limité à quelques uns de ses membres, adeptes d'un intense vagabondage sexuel.

La dernière mesure préventive est la mise en place d'un test de dépistage "suppléant" — en l'absence d'un test de dépistage de la maladie ou de ses prodromes. Le Dr Spira, immunologiste du CDC, propose de tester en routine la présence de l'anticorps anti-HBc. En effet, l'hépatite B atteint les mêmes populations que celles constituant les groupes à risque de SIDA et selon un travail des CDC, 90% à 100% des malades de SIDA, et 80% des patients présentant une lymphadénopathie sont anti-HBc positifs[56].

Cette proposition se heurte plusieurs oppositions : la difficulté de disposer de suffisamment de tests, le coût élevé du dépistage (Dr Kellner) ; et que dire aux 5% de donneurs porteurs de l'anti-HBc ? Pour le Dr Kellner, l'évaluation préalable d'une telle mesure dans quelques cen-

---

56 Ces résultats n'ont jamais fait l'objet de publication dans la presse scientifique et n'ont été que partiellement confirmés en 1985 (IoM, 1995)

tres est nécessaire. La FDA juge quant à elle techniquement difficile de mettre en œuvre un tel test, qui devrait être rapide et efficace, dans l'ensemble des banques de sang du pays.

Aucun consensus n'est obtenu sur les mesures à prendre. Quant aux transfusions de sang total *« c'est le désordre total; des médecins nous appellent à propos du risque qu'elles présentent, et nous ne savons pas quoi leur répondre »*. Marx (1983b) note que les hémophiles qui ont besoin d'un traitement affrontent une situation difficile. Le Dr Ratnoff conseille le recours aux cryoprécipités; mais ces derniers peuvent ne pas être assez actifs pour lutter contre une hémorragie. La NHF conseille que les nouveaux patients soient traités avec des cryoprécipités aussi longtemps que possible, mais que les hémophiles qui utilisaient déjà des concentrés continuent à le faire.

Les premières recommandations

Le 13 janvier, l'AABB, l'ARC et le CCBC publient une déclaration commune[57].

> *« [...] La possibilité d'une transmission par voie sanguine, toujours non prouvée, a été évoquée ; cette impression est renforcée par l'observation de 8 cas de SIDA chez des hémophiles traités par des concentrés, celle d'un nouveau-né [...] et par moins de 10 cas non confirmés chez des receveurs de produits sanguins. Les preuves d'une transmission par transfusion sanguine sont peu concluantes. La découverte de cas chez les hémophiles, jointe à la longue période d'incubation et à l'augmentation continue du nombre de cas déclarés est suffisamment inquiétante pour justifier les conseils suivants aux centres de transfusion. Nous sommes conscients qu'il n'y a pas de preuve absolue que le SIDA est transmis par le sang ou les dérivés sanguins, et nous comprenons la difficulté de faire des recommandations fondées sur des données insuffisantes. [...] L'absence de test spécifique nous oblige à mener une action dans deux directions : une prudence supplémentaire dans l'usage du sang et des dérivés sanguins, et des tentatives raisonnables de limiter le don de la part de personnes ou de groupes qui peuvent avoir un risque élevé inacceptable de risque de SIDA ».*

Les conseils sont d'informer les médecins des risques de transmissions de maladies infectieuses, anciennes ou nouvelles, d'envisager plus largement la transfusion autologue, d'anticiper une demande plus importante de cryoprécipités[58], d'inclure des questions spécifiques au SIDA dans l'interrogatoire du donneur[59], de ne pas axer les efforts de recrutement de donneurs dans des populations à risque.

---

57 elle sera publiée dans le numéro de mars-avril de la revue Transfusion.

58 *« des anomalies lymphocytaires sont moins fréquemment observées chez les hémophiles traités avec les cryoprécipités que chez ceux ayant recours aux concentrés. Quoique cela ne signifie pas nécessairement que les cryos ne présentent aucun risque, cela peut entraîner une augmentation de la demande »*

59 ces questions ne concernent que les signes cliniques : suées nocturnes, fièvres inexpliquées, amaigrissement inexpliqué, lymphadénopathie, sarcome de Kaposi.

« Un domaine particulier d'inquiétude est de savoir s'il est actuellement approprié de tenter de limiter le don d'individus de groupes à forte prévalence de SIDA. La question a des implications médicales, éthiques et légales »

Les preuves de transmission par voie sanguine demeurent incomplètes, avec moins de 10 cas pour 10 millions de transfusions par an. D'autre part, il y a une forte pression pour exclure les homosexuels du don.

« Des questions directes ou indirectes sur les préférences sexuelles du donneur sont inappropriées [...] En fait, il y a des raisons de croire que de telles questions sont inefficaces pour éliminer les donneurs à risque ».

Enfin, le recours à des marqueurs non spécifiques, dont l'anti-HBc, est en cours d'évaluation dans les régions où la fréquence du SIDA est élevée. *« Nous ne recommandons pas la mise en place d'un dépistage sérologique pour l'instant ».* En conclusion, l'absence de preuve de transmission du SIDA par le sang est rappelée, les suggestions faites apparaissent une réponse prudente et appropriée à la possibilité que soit apparue une nouvelle maladie infectieuse.

Le 14 janvier, le comité médical de la NHF publie des *« recommandations destinées à prévenir le SIDA chez les hémophiles ».* S'agissant de leur traitement, les cryoprécipités doivent être utilisés chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 4 ans, les hémophiles dont la maladie vient d'être diagnostiquée et qui n'ont jamais été traités avec des concentrés et les hémophiles légers qui n'ont pas besoin de traitement régulier. Quant aux hémophiles majeurs, les avantages et les inconvénients respectifs des cryoprécipités et des concentrés sont peu clairs et controversés, et *« aucune recommandation n'est formulée pour l'instant ».* S'agissant des producteurs de concentrés et des collecteurs de plasma, le comité médical demande que les donneurs à risques (parmi lesquels les *« homosexuels masculins »*) soit identifiés par des questions directes, que le plasma collecté dans des centres attirant des populations à risque ne soit plus utilisé pour la production de concentrés, et que des tests de substitution soient étudiés et éventuellement mis en place. Il demande également que les efforts soient poursuivis en matière d'inactivation virale des concentrés, et que des recherches soient menées sur des processus de production permettant de limiter la taille des pools de plasma. Cette recommandation suscite de vives protestations de la communauté homosexuelle américaine.

Le 28 janvier, l'ABRA publie sa recommandation aux centres de plasmaphérèse. Elle demande en particulier qu'avant le prélèvement, les donneurs prennent connaissance d'une note d'information sur le SIDA et les groupes à risques, et signent un document reconnaissant qu'ils n'appartiennent pas à tel groupe.

C'est en mars que les autorités américaines édictent des recommandations officielles. Elles demandent que les donneurs de sang et de plasma soient informés, avant le don, des risques

de transmission du SIDA en cas d'appartenance à un groupe à risque[60], et que le personnel des équipes de collecte soit formé à la reconnaissance des signes cliniques précurseurs du SIDA. Les centres de collecte de plasma se voient en outre obligés de procéder, pour chaque don, à une recherche des lymphadénopathies et à une surveillance du poids de leurs donneurs. Le sang et le plasma des donneurs à risque doivent être réservés à la fabrication d'albumine et d'immunoglobulines.

D'autre part, la FDA autorise la commercialisation de l'Hémophil T, concentré de facteur VIII chauffé produit par Hyland. Ce produit est chauffé à l'état lyophilisé (60°C pendant 72 heures) à la fin du processus de production (IoM, 1995).

L'évolution des connaissances scientifiques

Le SIDA, une maladie d'origine virale ?

Le 7 janvier 1983, le CDC signale 16 cas de SIDA observés dans les prisons de New York et du New Jersey, *« ce qui pouvait être anticipé »* au regard des facteurs de risque. Certains prisonniers. Nombre d'entre eux étaient toxicomanes avant leur entrée en prison, 1 à 36 mois avant l'apparition de la maladie :

> *« leur exposition à un agent présent dans le sang est [donc] intervenue avant l'emprisonnement. La présence de leucopénies observée au moment de l'admission pourrait impliquer que les anomalies biologiques pourraient précéder de plusieurs mois la maladie clinique ».*

Le même numéro signale que deux femmes, partenaires sexuels d'un toxicomane et d'un bisexuel malades du SIDA, sont atteintes du SIDA ou d'une lymphadénopathie généralisée. *« Cela appuie l'hypothèse d'un agent infectieux et la possibilité que la transmission de l'agent supposé du SIDA puisse s'effectuer au sein des couples hétérosexuels. »*

En mars 1983, Wormser & al. (1983) décrivent 7 cas de SIDA chez des prisonniers new-yorkais, usagers de drogues injectables, qui avaient des ratios T4/T8 très dégradés lors de leur incarcération.

> *« Il est maintenant justifié de considérer une partie de la population carcérale comme groupe à risque [...] L'homosexualité pendant l'incarcération et un passé de toxicomanie sont fréquents [...] Si [l'agent] est disséminé par voie sanguine, il y a vraisemblablement une période d'incubation prolongée avant les symptômes cliniques ».*

Des SIDA et des lymphadénopathies généralisées sont signalées chez sept femmes ne présen-

---

60 *« personnes présentant des symptômes cliniques liés aux SIDA, homosexuels ou bisexuels ayant des partenaires multiples, immigrants Haïtiens, usagers de drogues intraveineuses, partenaires sexuels de personnes appartenant à ces groupes »*

tant pas d'autre facteur de risque que des relations sexuelles avec des toxicomanes atteints du SIDA, ce qui suggère que le SIDA peut se transmettre via des relations hétérosexuelles (Harris & al., 1983).

Le 20 mai 1983, *Science* publie plusieurs articles annonçant l'isolement de rétrovirus chez des malades atteints du SIDA (Gelmann & al., 1983 ; dont Gallo ; Gallo & al., 1983) et chez un patient atteint de lymphadénopathie (Barré-Sinoussi & al., 1983 ; dont Montagnier). Ces virus affectent les lymphocytes T. L'équipe de R. Gallo a identifié des virus HTLV, alors que le rétrovirus isolé par les chercheurs français[61] est distinct des deux HTLV connus. Par ailleurs, des anticorps anti-HTLV ont été détectés chez 25% des malades du SIDA et des patients atteints de lymphadénopathies testés (Essex & al., 1983).

Pour Barré-Sinoussi & al. (1983),

> *« le rôle de ce virus dans l'étiologie du SIDA reste à déterminer. [...] Les lymphadénopathies pourraient représenter une réaction contre l'infection virale persistante plutôt que la prolifération de lymphocytes infectés. D'autres facteurs, comme l'infection répétée par le même virus ou d'autres agents viraux ou bactériens, pourraient, chez certains patients, surmonter ce premier mécanisme de défense et entraîner une déplétion irréversible des lymphocytes T ».*

Pour l'éditorialiste de *Science*,

> *« il est encore trop tôt pour dire si le HTLV provoque réellement le SIDA [...] Cela peut être seulement l'une de ces agents pathogènes opportunistes, une conséquence plutôt qu'une cause du SIDA » (Marx, 1983)*[62].

En juin, un éditorial de *Nature* considère que les données épidémiologiques incriminent un agent transmissible, peut-être viral, qui paraît avoir une période d'incubation prolongée, et nécessiter l'intervention de plusieurs facteurs pour conduire à un SIDA clinique. L'HTLV pourrait être simplement un épiphénomène lié à la profonde immunodéficience des malades et à leur sensibilité accrue à des infections virales variées (Groopman & Gottlieb, 1983).

Pour le CDC, cependant, l'hypothèse d'un agent transmissible, sans doute un virus, est hautement probable, en raison de la proximité de l'épidémiologie du SIDA avec celle de l'hépatite B. Dans ce cas, la virémie prolongée chez le malade entraîne une contamination par

---

61 Par double souci de simplicité et d'exactitude historique, on parlera désormais d'équipe française pour identifier le groupe de chercheurs français qui travaillent sur le SIDA, et dont L. Montagnier, responsable du laboratoire d'oncologie virale à l'Institut Pasteur, fait partie depuis qu'il a été sollicité fin décembre 1982 par le groupe de travail constitué par le Dr Rozenbaum. On peut se reporter à l'ouvrage très documenté de Seytre (1992) pour davantage de précisions.

62 En particulier, le SIDA apparaît très vite au regard des leucémies provoquées par l'HTLV ; aucun cas n'a été signalé au Japon, alors que plus de 25% de la population du sud du pays a été infectée, à comparer avec une prévalence de 4% à 5% à Haïti et de 1% aux États-Unis ; enfin, reste à expliquer pourquoi le HTLV provoquerait chez certains des leucémies, et le SIDA chez d'autres (Marx, 1983).

les produits sanguins ; on doit s'attendre à l'apparition de nouveaux cas de SIDA chez les transfusés et chez le personnel soignant. (Francis & al., 1983 [juillet, soumis en février]).

Les hémophiles et la transfusion face au SIDA

Le 13 janvier, le *New England Journal of Medecine* publie deux articles traitant du statut immunologique d'hémophiles apparemment sains en fonction des produits utilisés, les concentrés ou les cryoprécipités. Lederman & al. (1983; dont Ratnoff) et Menitove & al. (1983) observent des ratios T4/T8 généralement inversés chez une forte proportion d'utilisateurs de concentrés, et normaux chez les utilisateurs de cryoprécipités[63]. Lederman & al. notent que ces anomalies ont aussi été observées chez les homosexuels, mais qu'on ne sait pas si elles prédisposent au développement de l'immunodéficience. Menitove & al. précisent que leurs résultats doivent être interprétés avec précaution : on ne sait si ces anomalies seront persistantes, et il faudrait étudier des cas d'utilisateurs de gros volumes de cryoprécipités pour pouvoir préciser l'incrimination des concentrés.

Dans un éditorial, Jane Desforges, *associate editor* de la revue, s'interroge sur les conséquences de l'apparition du SIDA sur le traitement des hémophiles avec des concentrés. Elle rappelle que l'exposition à un nombre élevé de donneurs est depuis longtemps un problème de cette thérapeutique, qui expose les hémophiles aux virus de l'hépatite. Si les causes du SIDA ne sont pas connues, l'existence d'anomalies immunologiques chez les hémophiles ayant recours aux concentrés incite à réexaminer leur mode de traitement, et à revenir des cryoprécipités, qui exposent le receveur à un nombre très inférieur de donneurs. Elle reconnaît que cela poserait d'importants problèmes logistiques[64] ; de plus

> *« [le traitement à domicile avec des concentrés] a eu un grand succès, et ne pourrait être remis en cause qu'avec de grandes réticences par les médecins et les patients. Il est temps de l'envisager, même si nous pouvons ne pas avoir suffisamment de preuves pour demander un changement aussi radical ».*

Elle conclut :

> *« Le fait que les hémophiles risquent d'avoir le SIDA devient clair. Si le recours aux cryoprécipités réduit ce risque, le programme actuel de traitement à domicile doit être révisé. Les études publiées dans ce numéro démontrent des dérèglements du système immunitaire in vitro, mais les effectifs sont trop restreints pour une*

---

63 Sur 19 hémophiles étudiés par Lederman & al., le ratio T4/T8 moyen des 11 patients traités uniquement avec des concentrés est très inférieur à celui de 8 hémophiles traités avec des cryoprécipités exclusivement (6) ou principalement (2). Menitove & al. étudient 22 hémophiles, 14 n'ayant utilisé des concentrés commerciaux et 8 traités uniquement avec des cryoprécipités issus de donneurs bénévoles. 8 utilisateurs de concentrés ont un ratio T4/T8 inversé ; ce n'est le cas d'aucun membre de l'autre groupe.

comparaison définitive des différents modes de traitement. Malheureusement, les données sont cohérentes avec un plus grand potentiel de développement du SIDA dans la population traitée avec les concentrés. Les médecins impliqués dans les soins aux hémophiles doivent être alertés sur ce risque. Prévenir les complications du traitement actuel pourrait devenir prioritaire par rapport à la prévention des complications de l'hémophilie » (Desforges, 1983).

Pour des médecins d'hémophiles britanniques ayant constaté un ratio T4/T8 inversé chez la moitié des 16 hémophiles étudiés traités avec des concentrés américains, ces anomalies peuvent simplement refléter une altération immunitaire temporaire chez des individus multitransfusés.

« La moitié de nos patients sans anomalies ont été exposés à d'aussi grandes quantités de dérivés sanguins. Il se pourrait que l'inversion du ratio T4/T8 soit un mécanisme de défense normal de l'organisme à la charge antigénique, et que les patients au ratio inchangé montrent ainsi une réponse anormale ». (Jones & al., 1983)

Ragni & al. (1983a) signalent 2 hémophiles A de Pennsylvanie présentant une lymphadénopathie qui *« pourrait représenter un prodrome ou une phase fruste du SIDA »*, comme celle observée chez certains homosexuels, ce qui suggère la possibilité de transmission par voie sanguine d'un agent infectieux. Ratnoff & al.[65] (1983) signalent 5 cas de purpura thrombocytopénique chez des hémophiles, affection très rarement observée chez eux, mais récemment décrite chez des homosexuels. 3 des cas présentent des anomalies de l'immunité cellulaire. À Washington, Luban & al. (1983a) ont observé un ratio T4/T8 inversé, *« mais moins nettement que chez les malades du SIDA »* chez 25% d'un échantillon de 25 jeunes hémophiles. Ce sont des hémophiles A, plus âgés que la moyenne de l'échantillon, traités avec des concentrés de facteur VIII.

Début février, le cas du vaccin contre l'hépatite B est évoqué dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. Un éditorial signale que des personnels médicaux pour qui la vaccination est recommandée la refusent par crainte que le vaccin, produit notamment à partir du plasma d'homosexuels, ne puisse leur transmettre le SIDA. Depuis le rapport publié par le CDC en septembre 1982, des recherches ont fait apparaître, au sein des échantillons ayant servi aux études cliniques, deux cas de SIDA chez les personnes vaccinées, et 11 cas au sein du groupe contrôle non vacciné (Macek, 1983). Gerety & Tabor (1983) notent que certaines populations à risque pour l'hépatite et qui ont donc intérêt à se vacciner sont aussi à risque

---

64 *« la constitution d'une provision de cryoprécipités pour chacun des 12 000 hémophiles du pays dépasserait certainement les capacités des banques de sang du pays. Il serait également difficile de mettre en place un programme de transfusion domestique avec les cryoprécipités, qui doivent être conservés gelés ».*

65 Menitove & al. sont cosignataires de cet article.

pour le SIDA ; on doit donc s'attendre à des cas de SIDA chez des personnes vaccinées sans que le vaccin doive être incriminé.

> *«Le risque de l'hépatite est de loin plus important que le risque de contamination par un agent hypothétique qui aurait survécu aux procédures d'inactivation virale appliquées au vaccin »*

La campagne de vaccination doit donc se poursuivre.

En mars, les *Annals of Internal Medecine* publient une série d'articles consacrés au SIDA[66]. Trois présentent un cas de SIDA chez un hémophile : Davis & al. (1983) et Elliott & al. (1983) estiment que les concentrés de facteur VIII sont en cause ; pour Poon & al. (1983a)

> *« postuler un vecteur responsable dans les produits sanguins est une hypothèse attirante, mais la preuve définitive manque. [D'autres virus transmissibles par le sang, comme le CMV ou l'Epstein Barr] peuvent provoquer des altérations transitoires des fonction lymphocytaires et du ratio T4/T8.[...] Bien que les concentrés unitaires ou poolés soient utilisés par les hémophiles depuis plus de 10 ans, ce n'est que récemment que l'on a observé ce syndrome ».*

Une équipe comportant des médecins d'hémophiles mesure un ratio T4/T8 très inversé chez les 9 hémophiles recevant chaque semaine des concentrés commerciaux de facteur VIII, mais pas chez 3 autres n'ayant jamais reçu ces produits ; elle fait l'hypothèse que ces anomalies pourraient être provoquées par des hépatites B chroniques ou persistantes. Leur signification leur paraît en tout état de cause incertaine.

> *« Pour l'instant, il n'y a pas de preuve suffisante pour promouvoir un changement de thérapeutique chez ces patients » (Goldsmith & al., 1983a).*

Médecins d'hémophiles, White & Lesesne (1983) rappellent dans un éditorial que 85% des hémophiles ont été exposés à l'hépatite B, avec des conséquences parfois graves (cirrhoses, cancers) ; le SIDA pourrait être une nouvelle complication de ce mode de traitement. La fréquence des anomalies immunologiques au regard des rares cas de SIDA peut faire penser que le nombre de cas de SIDA déclarés chez les hémophiles n'est que le sommet de l'iceberg. Cependant, la relation entre ces anomalies et le SIDA est incertaine. Si tous les malades du SIDA présentent de telles anomalies, ces dernières ne sont pas nécessairement toutes liées au SIDA : de nombreuses autres infections, certaines fréquentes chez les hémophiles, peuvent avoir un tel effet. De plus, l'incidence du SIDA chez les hémophiles est faible, alors que nombreux sont les patients traités avec un même lot de facteur VIII : des facteurs supplémentaires doivent ainsi déclencher ou protéger du SIDA. En particulier, des expositions répétées

---

66 Le dossier comporte notamment trois articles sur des cas de Sida et à d'anomalies immunologiques chez des hémophiles, un sur des cas de SIDA chez des prisonniers et deux éditoriaux.

aux virus de l'hépatite pourraient entraîner un état immunodéprimé, et contribuer au développement du SIDA. Pour l'instant, les médecins traitants font face au dilemme de traiter un hémophile, sachant que les concentrés peuvent provoquer le SIDA, et que s'abstenir de les utiliser peut entraîner une hémorragie incontrôlable. Des études préliminaires suggèrent que les patients traités avec des cryoprécipités ont un statut immunologique normal ; mais l'incertitude sur la relation entre l'état immunologique et le SIDA, et le fait que ces patients reçoivent des quantités plus faibles de facteur VIII obscurcissent l'interprétation de ces données. On a rapporté que des préparations chauffées ont grandement réduit le risque d'hépatite ; ce traitement inactivera-t-il l'agent responsable du SIDA ? Y a-t-il un effet lié à l'accumulation des doses de concentrés reçues ?

> *« Des recommandations définitives ne peuvent être faites avant que des réponses soient apportées à ces questions, et que l'agent et les facteurs prédisposants soient identifiés ».*

Les auteurs concluent en indiquant qu'ils ont personnellement annulé les opérations chirurgicales facultatives, réduit les doses et pour quelques patients, sont passés des concentrés aux cryoprécipités.

Des membres du CDC qui signent un autre éditorial reconnaissent que la signification et l'origine des ratios T4/T8 chez les hémophiles en bonne santé sont certes incertaines ; mais le fait demeure perturbant puisque on observe des proportions comparables d'anomalies chez les homosexuels (Curran & al., 1983).

Aux yeux des auteurs d'un éditorial non signé du *Lancet* du 2 avril, seules des études longitudinales permettront de déterminer si des ratios T4/T8 anormaux conduisent effectivement à une maladie liée au SIDA. Ils relèvent que *« sur la base (limitée) de la plus grande sécurité des cryoprécipités »,* White & Lesesne, qui reconnaissent que le SIDA n'a atteint que quelques uns des hémophiles traités avec des concentrés, ont modifié leur pratique thérapeutique.

> *« Un éditorial dans le New England Journal of Medecine va plus loin. Sur la base de 5 cas d'hémophiles, Desforges suggère qu'il est temps de considérer l'abandon des programmes de traitement à domicile reposant sur les concentrés de facteur VIII "même si nous pouvons ne pas avoir suffisamment de preuves pour demander un changement aussi radical". Deux aspects de ce subit intérêt pour ce syndrome jusqu'ici inexpliqué doivent être clairement distingués. D'une part, l'observation d'altérations des populations lymphocytaires, bien que fréquemment rapportée, peut ne pas être causalement liée. D'autre part, la reconnaissance de la maladie chez quelques hémophiles ne constitue pas nécessairement la partie émergée d'un iceberg. Bien sûr nous devons nous attendre à des effets secondaires d'une thérapeutique avec du plasma issu de plusieurs milliers de donneurs. Mais si l'explication du SIDA était si facile, même avec un agent transmissible apparu*

à la fin des années 1970 et avec une longue période d'incubation, le syndrome aurait sûrement touché un plus grand nombre de receveurs américains ou allemands [qui ont reçu des doses très importantes de concentrés américains]. Le lien suggéré par les chercheurs américains doit être considéré comme non prouvé. Alors qu'une surveillance attentive doit se poursuivre, les cas rapportés ne constituent pas un argument fort pour un changement dans les programmes de traitement ». (Lancet, 2/04/83, p. 745).

L'éditorial du numéro d'avril du bulletin de la Société internationale de transfusion sanguine[67] fait part des préoccupations qui touchent le milieu transfusionnel avec l'apparition de cas *« semblant non équivoques »* de SIDA touchant des hémophiles et la découverte d'anomalies immunitaires chez les utilisateurs de concentrés commerciaux, et le cas du nourrisson transfusé. Le SIDA paraît être transmissible à un stade asymptomatique avec une période d'incubation pouvant excéder une année, mais la spécificité des différents tests indirects proposés (anti-HBc, β2microglobuline, alphatymosine) pour dépister les donneurs à risque n'a pas été évaluée par des mesures sur des populations normales. Quant aux anomalies lymphocytaires chez les hémophiles, leurs cause, signification et réversibilité potentielle restent à établir (Menitove & Aster, 1983).

Un correspondant du *Lancet* travaillant aux NIH américains juge que les résultats publiés à propos des anomalies immunologiques des hémophiles traités avec du facteur VIII peuvent s'expliquer par l'injection répétée de produits sanguins provenant de multiples donneurs; et que c'est cette immunodépression légère qui constitue une prédisposition à une infection par un agent biologique (Gordon, 1983). À Washington, Kessler & al. (1983) ont observé des anomalies du ratio T4/T8 chez 74% d'un échantillon des hémophiles A adultes et 46% des adolescents, et chez 27% d'un échantillon de thalassémiques multitransfusés. Enfin, 3 cas de SIDA chez des hémophiles espagnols âgés de 9, 16 et 38 ans, traités avec des concentrés commerciaux de facteur VIII, sont signalés (Lissen & al., 1983) : le plus jeune est mort.

Le cas du nouveau-né transfusé signalé fin 1982 par le CDC est publié sous le titre *« Immunodéficience acquise chez un enfant: possible transmission par les produits sanguins »*. Les auteurs écrivent :

« En dépit de l'association connue de la transmission d'agents infectieux avec l'administration de produits sanguins, il n'y a pas eu de découvertes de cas de SIDA chez des patients transfusés en dehors des hémophiles A. [...] Nous croyons que le SIDA développé chez le patient est le résultat d'un agent infectieux qui a été transmis par les produits sanguins qui lui ont été injectés; il est cependant possible qu'il soit né avec un désordre immunitaire qui ne se serait pas manifesté par

---

67 Le responsable éditorial de ce bulletin est le Pr Soulier

des signes cliniques avant l'âge de 6 mois. [...] Bien que ce cas n'apporte pas la preuve définitive que le SIDA est la conséquence d'un agent transmissible, les éléments factuels en suggèrent fortement la possibilité. [...] Une observation troublante est que le donneur était en bonne santé et qu'il n'est pas tombé malade pendant 7 mois après le don ». (Ammann & al., 1983)

À la suite du rappel par Hyland d'un lot de concentrés Autoplex fabriqué avec un pool comprenant un prélèvement sur une personne ayant ensuite présenté une lymphadénopathie généralisée, la NHF publie le 11 mai un bulletin médical intitulé *«La NHF appelle à la poursuite de l'emploi des concentrés »* :

« Ayant noté avec inquiétude que les articles de presse relatifs au SIDA « ont conduit certains patients à abandonner l'usage approprié des dérivés sanguins par peur de contracter le SIDA la NHF considère qu'il s'agit d'une réponse inappropriée et appelle vivement les hémophiles à continuer à recourir aux facteurs de coagulation pour le traitement de leurs hémorragies. [...] Ce n'est pas le rôle de la NHF de juger de la pertinence des décisions d'un producteur privé de concentrés. Cependant, il est important que les patients et leurs médecins reconnaissent la nécessité d'une évaluation soigneuse des produits sanguins, et notent qu'un tel rappel de produit ne doit pas causer d'anxiété ou de changements dans la thérapeutique. Nous insistons sur le fait que le SIDA chez les hémophiles est très rare (12 cas sur 20 000) et que la vie et la santé de l'hémophile dépendent des produits sanguins. La NHF recommande que les patients continuent à utiliser les concentrés et les cryoprécipités prescrits par leurs médecins » (IoM, 1995).

Le 12 mai, *Science* rapporte qu'en Grande Bretagne, où 60% du facteur VIII est importé des États-Unis, le gouvernement est accusé par un syndicat de ne pas avoir donné suffisamment de moyens au centre de fractionnement national pour assurer l'autosuffisance, alors qu'il est *« de notoriété publique que la plupart des donneurs de sang américains viennent de quartiers mal famés et peuvent transmettre le SIDA »*. La revue signale que la Grande Bretagne compte 14 cas de SIDA et un cas suspect chez un hémophile n'ayant aucun autre facteur de risque. Un conseiller du ministère indique qu'il n'y a pas assez d'éléments justifiant une réduction immédiate des importations de concentrés américains, et qu'il n'est pas envisagé, en dépit des pressions, d'exclure les homosexuels du don du sang (Beardsley, 1983).

Des critiques de l'article de Ledermann & al. (1983) et des conséquences qu'en a tirées Desforges sont publiées fin mai (Shapiro & al., 1983). Les conclusions de l'article paraissent non fondées au regard de l'hétérogénéité du groupe des hémophiles traités par cryoprécipités et de la différence entre l'intensité du traitement dans les deux groupes. En réponse, les auteurs précisent leurs résultats, et concluent :

« ils ne peuvent pas être interprétés comme une démonstration de la sûreté des cryoprécipités, mais plutôt comme le fait que des hémophiles traités avec des

concentrés présentent in vitro des anomalies de l'immunité cellulaire que l'on observe pas chez ceux traités avec des cryoprécipités ou une population contrôle ».

Levine rappelle que l'apparition des concentrés avait fait craindre de nombreux décès chez les receveurs de ces produits poolés, mais que ses propres travaux menés sur l'incidence de l'hépatite et les marqueurs de l'hépatite B

« ont montré que le traitement par cryoprécipités n'est pas plus sûr qu'avec des concentrés, sauf chez les hémophiles légers n'ayant pas besoin d'un traitement fréquent. Si le SIDA est transmis par le sang total et les concentrés de facteur VIII, il est difficile de croire que les cryoprécipités sont beaucoup plus sûrs. A 40 000 unités par an, l'hémophile sévère type est exposé à plus de 400 donneurs par an. En cas de retour aux cryoprécipités, les besoins dépasseraient la capacité de production nationale pour un bénéfice incertain s'agissant de la protection du SIDA ; une politique plus sage serait de d'éviter les concentrés chez les hémophiles n'ayant pas besoin de se traiter souvent (hémophiles légers et enfants), [d'éliminer les groupes à haut risque du don et des pools, d'accélérer le développement de facteur VIII produit par génie génétique et d'éviter d'exposer inutilement des patients à de grandes quantités de dérivés sanguins] » (Levine in Shapiro & al., 1983).

Enfin, les responsables d'une banque de sang de Seattle produisant des cryoprécipités jugent que Desforges surestime les problèmes logistiques qu'entraînerait un changement de thérapeutique[68] ; mais ils croient aussi *« qu'il est inapproprié de suggérer que le remplacement des concentrés par des cryoprécipités préviendra nécessairement les anomalies lymphocytaires ».* Leurs études préliminaires montrent que certains de leurs patients traités avec des cyros (préparés avec du sang issu d'une population dans laquelle seul un cas de SIDA a été constaté) ont des résultats anormaux. L'incertitude qui demeure sur la permanence et la signification des tests lymphocytaires *« devrait apporter une note de prudence contre tout changement hâtif ou abandon d'une thérapie nécessaire »* (Shapiro & al., 1983).

Le 28 mai, le *Lancet* publie un cas de SIDA chez un Français ayant reçu du sang haïtien[69]. Un voyage à Haïti, au cours duquel il reçut 8 unités de sang total lors d'une opération chirurgicale à Haïti est le seul facteur de risque identifié.

« Si c'est la façon dont il a acquis la maladie, la période d'incubation du SIDA peut aller jusqu'à 4 ans. [...] [Au delà du risque des produits antihémophiliques] notre cas montre le danger potentiel de la transfusion ordinaire » (Andreani & al, 1983).

---

68 Leur centre fournit les cryoprécipités pour 48 hémophiles sévères de 5 à 51 ans qui se traitent à domicile, les patients stockant eux-mêmes les produits et dont la consommation moyenne est de 700 poches par an.

69 comme l'indique le titre de l'article : *« Immunodéficience acquise avec cryptosporidiose : transmission possible par du sang total haïtien ».*

En Écosse, les deux tiers d'un échantillon de 23 hémophiles majoritairement traités avec des cryoprécipités, présentent des anomalies immunocellulaires. Tous sont traités avec des produits issus de donneurs écossais, parmi lesquels aucun cas de SIDA n'a été relevé :

> *« [il est] probable que l'immunodéficience observée chez les hémophiles résulte de l'injection de protéines étrangères ou d'un virus ubiquitaire plutôt qu'à un virus spécifique du SIDA dans les concentrés de facteur VIII » (Ludlam & al., 1983).*

Un éditorial de *Nature* qui fait le point sur le SIDA relève :

> *« de nombreux centres d'hémophilie limitent désormais l'usage des concentrés de facteur VIII, un produit issu de pools allant jusqu'à 20 000 donneurs, et utilisent à la place des cryoprécipités, produit plus volumineux issu d'un nombre plus restreint de donneurs » (Groopman & Gottlieb, 1983).*

En juin, les Drs Bove et Miller, membres du Comité consultatif des produits sanguins de la FDA rappellent, dans un éditorial du *Journal of Anesthesiology*, les mesures prises par la NHF, les banques de sang, l'ABRA et le CDC pour réduire le risque de transmission du SIDA par le sang et les dérivés sanguins. Ils indiquent que le dépistage de l'anti-HBc évincerait trop de donneurs non dangereux et serait trop coûteux, et note que la longue période de latence, d'approximativement 1 an, rend difficile la prise de décisions intelligentes et l'évaluation de leurs effets. Ils concluent que la possibilité d'une transmission par le sang *« reste toujours non prouvée »* et que ce n'est que lorsque un agent aura été identifié que des décisions responsables et définitives pourront être prises. *« D'ici là, une prudence accrue dans l'usage du sang et des dérivés sanguins est indispensable »* (Bove & Miller, 1983).

LE SYSTÈME TRANSFUSIONNEL FRANÇAIS FACE AU SIDA

La presse et la médiatisation du risque transfusionnel

En France, la presse, qui jusqu'à la fin 1982 a traité le SIDA comme une maladie ne touchant que les homosexuels, commence à le présenter de façon différente et à mentionner le risque de transmission par le sang.

Fin janvier 1983, un dossier du *Point* consacré aux maladies sexuellement transmissibles accorde plus d'une page et demie au SIDA. Le début de l'article indique que les homosexuels ne sont plus les seuls touchés: des bisexuels, des hommes, des femmes sont touchés. Après avoir retracé l'évolution des découvertes, et le travail du groupe de recherche français, l'article aborde le cas du sang:

> *« Ce n'est pas tout. Comme l'hépatite B encore, le Sida semble pouvoir être contracté également par transfusion sanguine ou par piqûre intraveineuse: cer-*

tains malades américains non homosexuels sont des hémophiles qui reçoivent des facteurs sanguins de coagulation; beaucoup sont des drogués qui se piquent. »

Et il mentionne le cas *« significatif »* d'un Français s'étant fait transfuser à Haïti (24/01/83).

En mars, *Libération*, le *Figaro* et le *Monde* consacrent de longs articles au SIDA.

Dans *Libération*, le dernier dossier d'une série sur les maladies sexuelles est consacré au *« cancer gay »*. Il rend compte du 2ème colloque national des médecins gays. Un article présente le travail de collecte et de diffusion de l'information du groupe de recherche français, et relève l'attitude défensive du milieu homosexuel français, moins organisé qu'aux États-Unis. Un article d'Anne-Marie Casteret synthétise les informations scientifiques disponibles. Elle relève que la maladie, qui touche plus de 800 personnes aux États-Unis et une vingtaine à Paris, prend des formes diverses ; mais tous les malades subissent un effondrement de certaines cellules T.

« Si la population homosexuelle des grandes villes est particulièrement touchée (75%), le quart restant est constitué d'hommes bisexuels, de femmes ayant été en contact intime avec eux, d'enfants nés de femmes toxicomanes "dures", de quelques personnes ayant subi des transfusions sanguines dont le donneur était déjà contaminé, et, enfin, aux États-Unis, d'Haïtiens récemment émigrés. »

Quant aux hypothèses sur la maladie,

« le virus de l'hépatite B a été nommé non comme acteur principal mais simplement pour l'analogie de transmission qu'il présente avec le virus mystérieux: pour l'un comme pour l'autre, la transmission peut se faire par voie sanguine. [...] On se doute que, comme dans toutes les maladies infectieuses, il y a des porteurs sains. On sait qu'entre l'infection et l'apparition de ces redoutables complications peut s'écouler un délai de 6 mois, un an voire trois ans. Ainsi, l'un des premiers malades soigné en France, hétérosexuel monogame, qui avait subi une transfusion sanguine en Haïti après un accident de voiture, a été, trois ans après, victime de cette maladie, dont il est mort. [Certaines personnes en bonne santé présentent des anomalies immunitaires] sans que l'on sache s'il s'agit d'un stade précoce de la maladie, ou d'une forme de résistance, ou encore d'une autre pathologie ».

Le correspondant à New-York du journal rend compte des réactions de la communauté homosexuelle américaine confrontée à la maladie:

« La levée de boucliers la plus vive à l'encontre des homosexuels est venue de la Fondation Nationale des Hémophiles, dont 15 membres sont morts à cause de l'AIDS. Réunis le 14 janvier en conseil, ils ont annoncé que les homosexuels étaient bannis des banques de sang » (Libération, 1/03/83).

Il cite les mesures d'éviction des donneurs prises par les autorités publiques et l'ARC et rend compte des débats qui agitent, aux États-Unis, les milieux de la santé sur la possibilité de prendre de telles décisions sans preuves établies.

Dans le *Monde* du 23 mars 1983, Jean-Yves Nau établit un bilan des connaissances sur le SIDA. Son introduction précise:

> *« Il est notamment démontré que cette affection peut, dans certains cas, être transmise par les dérivés du sang. Ce dernier point pose d'importantes questions aux responsables de santé publique ».*

L'article présente d'abord les symptômes de la maladie (fièvres, fatigue, infections pulmonaires, sarcome de Kaposi) et le pronostic, souvent sombre: 66% de décès dans les deux ans suivant l'apparition de la maladie. La découverte d'autres groupes à risques que les homosexuels (parmi lesquels *« femmes se livrant à la prostitution et malades hémophiles ou recevant des produits dérivés du sang »)* a remis en question les hypothèses jusqu'alors émises sur l'étiologie.

> *« Aujourd'hui, la plupart des recherches portent sur l'identification d'un agent pathogène, vraisemblablement de nature virale. Rien pourtant ne permet encore de conclure. Les progrès portent essentiellement sur la description des perturbations du système immunologique et sur la démonstration du caractère transmissible de l'affection. A cet égard, il est démontré que la contagion peut se faire par les transfusions de sang ou de produits dérivés du sang. Ce point pose une difficile question aux responsables de la santé publique. Comment éliminer les produits à risque, alors même que l'on ne connaît pas l'origine du risque? La situation se complique, aux États-Unis, du fait que le vaccin contre l'hépatite B est fabriqué par la firme Merck à partir de sérums sanguins dont une partie ont été prélevés chez des homosexuels masculins. N'y a-t-il pas là un risque majeur de dissémination de l'AIDS? Un travail rétrospectif a été mis en œuvre il y a peu (JAMA du 11 février). Si quelques cas d'AIDS ont bien été dépistés aux États-Unis chez des personnes ayant été vaccinées auparavant contre l'hépatite B, il ne semble pas que l'on puisse établir là une relation de cause à effet ».*

L'article se termine par l'évocation de l'émotion suscitée par la maladie dans la communauté homosexuelle américaine.

Quant au *Figaro,* qui titre *« Alerte au cancer gay »*, il indique

> *« le syndrome dépasse très largement la communauté homosexuelle. Il est maintenant établi que le virus en question peut être transmis lors de transfusions sanguines ; [...] plus de 10 cas sont apparus chez des hémophiles traités par injection de facteur VIII. »*

S'interrogeant sur les risques en France, le journal cite le Pr Soulier :

« Le Pr Soulier estime qu'en France les risques de contamination sont bien moindres qu'aux États-Unis. Les donneurs sont bénévoles, et d'autre part 90% des substances utilisées chez les hémophiles sont produites en France. Néanmoins, l'Amérique est la source de 75% des fractions plasmatiques importées en France. Une enquête est en cours pour vérifier qu'aucun hémophile n'est jusqu'à présent concerné. »

Le journal évoque la possibilité d'appliquer en France les mêmes mesures d'éviction des donneurs qu'aux États-Unis.

Premières réactions du réseau transfusionnel

Une étude épidémiologique sur les hémophiles

Le Dr Habibi, qui travaille au CNTS et siège au bureau de la SNTS rencontre les membres du groupe de travail sur le SIDA le 4 février. Il est informé *« des risques que présentent certains donneurs (Haïtiens, Européens ayant séjourné récemment aux USA...) »* (Archives B. Seytre)

Une étude est lancée par la SNTS, sous la responsabilité du Dr Habibi, en collaboration avec le Dr Allain, AM Couroucé, le Pr Goudemand et des médecins spécialistes de l'hémophilie, pour identifier d'éventuels cas de SIDA parmi les hémophiles français[70].

Le SIDA est évoqué à la CCTS pour la première fois le 24 mars : le Dr Chippaux, représentant le LNS, informe la commission des résultats de l'étude épidémiologique menée par le groupe de travail, qui a permis d'identifier fin décembre 29 cas de SIDA en France *« pour lesquels la maladie semble avoir été transmise principalement par voie vénérienne mais aussi par voie sanguine. [...] Le groupe de travail tenait à ce que la CCTS soit saisie du problème afin qu'elle réfléchisse sur les précautions éventuelles à prendre en matière de transfusion sanguine et de dérivés sanguins »*. Le Pr Eyquem signale que le problème dépasse désormais le cas des homosexuels et des Haïtiens, le Zaïre étant également touché. Le Pr Ducos estime qu'il s'agit d'un problème important, et que *« la transfusion est directement impliquée puisque la contagion peut se faire par le sang ou les produits sanguins »* ; il convient d'attendre les conclusions de l'enquête menée par le Dr Habibi. Il souligne

« Aux États-Unis, ce sont les donneurs rétribués qui sont impliqués. Il peut se poser un problème pour les hémophiles français qui reçoivent des concentrés d'origine commerciale. La sagesse des transfuseurs français qui ont toujours préconisé de réserver le facteur VIII concentré aux cas indispensables trouve ainsi sa justification. »

En conclusion de ce point de l'ordre du jour, le Pr Soulier cite le cas d'un hémophile améri-

---

70 L'article dans lequel des résultats détaillés sont publiés remercie notamment les Dr Sultan, Gazengel, Larrieu, Laurian et Vergoz, ainsi que le groupe de travail sur le SIDA.

cain ayant réclamé du concentré français, jugé plus sûr que les produits commerciaux.

À cette même CCTS, le Pr Soulier fait le point sur la production de concentré de facteur VIII. La production, qui a progressé de 15% à 20% par an, s'essouffle à suivre la demande, et des importations très importantes ont été nécessaires en 1981. Le rapport entre cryolyophilisés et concentrés est en train de s'inverser, et on prévoit pour 1983 la distribution de 75% de concentrés et de 25% de cryoprécipités.

> *« Par ailleurs, il faut se demander si le risque de transmission de maladie (comme le sida) ne conduira pas, à terme, à une diminution de la demande de produits étrangers d'origine incertaine ».*

Le Pr Ducos rappelle que le concentré présente des problèmes de rendement, et que la fabrication est actuellement limitée par l'approvisionnement en plasma de qualité cryo, et non par la capacité de production, qui est actuellement suffisante[71]. Or, la préparation de ce plasma coûte cher aux ETS ; leur équilibre financier parfois précaire les fait hésiter à se lancer dans cette production. Le Dr Chassaigne note que le traitement d'un hémophile coûte 36 000 francs par an avec des cryoprécipités et 56 000 francs avec des concentrés. Le Pr Goudemand s'inquiète d'une demande se portant à plus de 70% sur les concentrés : une proportion plus raisonnable serait de 50%. Pour le Pr Soulier, cette situation est le résultat de la promotion faite par les firmes commerciales qui ont encouragé les hémophiles à se faire traiter par les produits les plus concentrés.

L'intervention de la presse : ne faut-il pas prendre des mesures préventives ?

Le 4 mai, Anne-Marie Casteret, dans le *Quotidien du médecin*, demande en titre *« La menace de transmission sanguine ne justifie-t-elle pas d'ores et déjà des mesures préventives ? »* Rappelant la récente publication du cas du bébé transfusé, et les mesures déjà prises aux États-Unis, trois problèmes lui paraissent primordiaux :

- *« la protection des hémophiles »*, qui sont traités avec ces concentrés importés des États-Unis :

  > *« ne faut-il pas dès à présent recommander aux hémophiles d'utiliser le facteur VIII français, simple ou concentré, où le nombre de donneurs est dix fois moindre qu'aux États-Unis[72] ? »*

  Elle indique qu'en Grande Bretagne, le ministère envisage d'arrêter l'importation de dérivés ;

---

71 La capacité cumulée des 5 centres producteurs est de l'ordre de 35 millions d'UI, pour une production prévue en 1983 de moins de 22,5 millions d'UI.

72 *« chaque culot représente plus de 20 000 donneurs [...] Le nombre de donneurs est au moins dix fois plus petit [pour les produits français] »*

- *« la sélection des groupes à risque dans les CTS [...] La SFTS va-t-elle donner des consignes aux CTS afin que les personnes à risque soient averties et qu'elles évitent de donner leur sang ? »* Elle cite le Dr Habibi qui indique qu'aucun SIDA n'a été identifié à la suite d'une transfusion sanguine en France métropolitaine, mais que des mesures seront prises si l'étude en cours conclut à l'existence d'un risque.
- *« le vaccin contre l'hépatite B, où plasmas américains et français ont été mélangés [...]. le ministère va-t-il permettre l'emploi de ces doses, dont le danger potentiel ne peut être considéré comme nul ? »*

En conclusion, elle s'inquiète de la lenteur et de la sérénité qui de manifestent sur ce dossier : *« si l'incubation dure quelques mois à deux ans, ne risque-t-on pas de multiplier tranquillement le nombre de porteurs ? »* et la France ne risque-t-elle pas de connaître, avec deux ans d'écart, la même situation que les États-Unis ?

Le Pr Ducos réagit immédiatement, pour indiquer au *Quotidien du médecin* que, *« bien que le risque de transmission du Sida par produits sanguins soit actuellement limité en France »*, des mesures ont déjà été prises et d'autres sont à l'étude, les décisions devant être arrêtées le 9 juin. La SNTS a ainsi engagé des actions dans le domaine des maladies transmissibles par transfusion sanguine (précision des conditions d'éviction des dons du sang, étude du dépistage sérologique des donneurs à risque). S'agissant des hémophiles, il signale que le risque (de Sida ou d'hépatite non-A non-B) concerne les produits importés : le CNTS s'est assuré que les fournisseurs étrangers respectaient les recommandations américaines, et les ETS augmentent leur production afin de les éliminer. Le même numéro du journal signale la mort de deux hémophiles espagnols[73].

La grande presse reprend la question quelques jours plus tard. Sous le titre *« Cancer gay, la contagion par le sang »*, *Libération* revient sur la transmission par voie sanguine, *« qui constitue un changement d'échelle important : le marché international du sang est un magma opaque qui collecte la matière première auprès de donneurs rémunérés »*, aux USA et aussi en Haïti. Dans un encart consacré à la *« Parano dans [un] pénitencier »*, il signale aussi que 35 prisonniers de l'État de New York ont été atteints du SIDA, et que 18 en sont déjà morts[74]. S'agissant de la France, un article note que les hémophiles français, fréquemment traités avec des concentrés importés issus de plusieurs milliers de dons, sont exposés, et qu'outre les garanties demandées aux fournisseurs, le Pr Ducos recommande *« des efforts d'économies dans*

---

73 Le 11 puis le 19 mai, le *Quotidien du Médecin* signale que les hémophiles britanniques s'inquiètent.

74 Selon le journal, *« la propagation de la maladie en milieu carcéral »* est un aspect peu abordé aux États-Unis, *« les prisonniers faisant déjà partie des deux groupes à hauts risques à risques que sont les homosexuels et les toxicomanes »*

les prescriptions pour réduire les importations ». Quant à l'action auprès des donneurs, ce dernier craint qu'une information, aussi minime soit-elle, n'entraîne scandale et polémique.

Le 18 mai 1983, Jean-Yves Nau dans *Le Monde* annonce en titre la « *suppression à terme des importations de médicaments antihémophiliques importés des États-Unis* » et la prochaine mise en place rapide d'une sélection des donneurs à risque. Tout en indiquant qu'aucun malade français de SIDA n'est hémophile ou ne peut être lié une transfusion sanguine en métropole, il signale le décès de deux enfants hémophiles espagnols de 9 et 16 ans. Quant à la prévention, elle devrait passer par une sélection des dons fondée sur l'exclusion des donneurs à risques (homosexuels masculins, toxicomanes, personnes en provenance des USA, des Caraïbes ou d'Afrique équatoriale). S'agissant des concentrés importés, l'article cite un extrait d'une lettre ouverte du Pr Soulier aux hémophiles, signalant les risques des plasmaphérèses rémunérées, puis la perspective de voir la production française conduire à terme à la suppression des importations. Enfin, l'article revient sur le vaccin contre l'hépatite en précisant que les deux fabricants, Merck Sharp & Dohme (MSD) et l'Institut Pasteur Production (IPP) ont utilisé des plasmas américains. Il note qu'en dépit du « *gigantesque casse-tête* » que représente ce dossier, le vaccin protège très bien contre l'hépatite B, et que « *les techniques de purification drastiques utilisées éliminent a priori tout risque d'infection virale* ».

Le point de vue des chercheurs français sur le SIDA

Le 19 mai, une réunion des chercheurs français sur le SIDA traite des problèmes de la transfusion :

> *Concernant les risques potentiels de transmission du SIDA par les transfusions et les mesures à conseiller pour limiter ces risques s'ils existent (Dr Brunet) :*
>
> *Après un débat animé, il semble que le groupe puisse proposer une réflexion à 3 niveaux :*
>
> *Concernant l'importation de produits sanguins : il semblerait logique d'arrêter l'importation des produits sanguins "à risque" : concentrés antihémophiliques, plasmas servant à la préparation du vaccin contre l'hépatite virale. En effet, ces produits apparaissent à risque du fait soit de la multiplicité des donneurs (concentrés) soit du fait de la nature des communautés ayant fourni les produits (homosexuels ou toxicomanes). Ceci dit, reste à préciser comment compenser l'arrêt de ces importations, et comment la suppression de certains produits (concentrés antihémophiliques) sera ressentie par les communautés utilisatrices. Il est certain qu'une campagne d'information après de ces communautés et par des médecins en charge de cette communauté serait nécessaire.*
>
> *Concernant la discrimination clinique des donneurs : il est [avéré ?] que quelques cas d'AIDS transmis par transfusion sanguine ont été observés aux USA notamment. [...] En ce qui concerne la France, nul ne peut nier un risque théorique*

encore que ce risque apparaisse [limité ?] à ce jour pour les produits non concentrés, [et qu'aucun cas lié à la transfusion n'ait été signalé] Ce risque justifie-t-il une discrimination clinique de donneurs à risque ? Cette discrimination serait fondée sur un questionnaire informatif des communautés à risque [...] Ceci étant cette discrimination risque de poser des problèmes : baisse du nombre des donneurs déjà insuffisant ? nécessité alors de suppléance par importation de produits sanguins provenant de communautés à risque ? retentissement psychologique du questionnaire sur les éventuels donneurs se reconnaissant avoir un ou plusieurs facteurs de risque ? Aussi, à ce jour, le groupe serait-il enclin, compte tenu des arguments pour et contre, à ne proposer une discrimination clinique des donneurs à risque que pour les donneurs des produits sanguins destinés à des receveurs à haut risque : en pratique les donneurs connus, répertoriés, fournissant les communautés hémophiles. [...]

Concernant la discrimination biologique des produits sanguins : [en l'absence de marqueurs spécifiques de l'AIDS] peut-on trouver ou proposer des palliatifs ? Les marqueurs de l'hépatite (HBsAg, anti-HBc) déjà recherchés par certaines équipes sont susceptibles de permettre l'exclusion de nombre de sujets appartenant aux groupes à risque comme les homosexuels, les Africains, etc. [Des études sont nécessaires pour affiner les données] Enfin, il est vraisemblable que l'on puisse dans l'année identifier un véritable marqueur de l'AIDS, auquel cas des mesures précises seront à prendre d'urgence. Actuellement, le groupe serait enclin à proposer les marqueurs HBs, anti-HBc et BW[75] pour les produits sanguins réservés au tout venant tout en réservant les marqueurs d'une activité transcriptase reverse et DNA polymérase[76] aux produits destinés aux receveurs à risque essentiellement les hémophiles » (Archives B. Seytre).

Mi-mai, la réunion annuelle du comité d'experts de transfusion sanguine du Conseil de l'Europe ajoute le SIDA à son ordre du jour. Le comité estime nécessaire qu'une recommandation assiste les autorités des états membres dans la gestion de ce problème.

L'AFH face à de nouveaux enjeux

Poursuite des polémiques sur l'efficacité du RTF

En février 1983, la revue de l'AFH publie la réponse du Pr Soulier aux critiques émises contre le réseau transfusionnel dans le numéro de novembre 1982, et notamment l'appel a « *menacer* » lancé par A. Leroux[77].

Le directeur du CNTS rappelle que la production nationale de facteur VIII est passée de 16 millions d'UI en 1975 à 45 millions en 1982, et que la part de concentrés s'accroît régulière-

---

75 test de dépistage de la syphilis [NDA]

76 signes évoquant la présence d'un rétrovirus en phase de réplication. [NDA]

ment[78]. Le rendement des cryoprécipités est deux fois supérieur à celui des concentrés, et que *« nombreux sont les pays qui seraient heureux de bénéficier des cryolyophilisés dont les hémophiles français disposent sans restrictions »*. La comparaison entre le prix des concentrés importés et français revient à comparer un prix de gros et de détail. En outre *« si le plasma américain est le moins cher du monde et est exporté en Europe »*, c'est qu'il provient de la plasmaphérèse massive de donneurs rémunérés, issus des classes les plus modestes (*« pour une part chômeurs, immigrés, parfois drogués »*); cette pratique est de plus en plus discutée car elle met en danger la santé des donneurs et des receveurs.

> *« De mystérieuses affections à virus pourraient éventuellement être transmises par les fractions provenant du plasma commercial (plusieurs publications américaines récentes font allusion à des fièvres inexpliquées, observées chez des hémophiles recevant très fréquemment des fractions concentrées. Les hémophiles français feraient donc peut-être bien de tempérer leur enthousiasme pour ces produits d'importation, provenant de plasmas issus de mercenaires, exposant plus que d'autres aux transmissions d'agents viraux »*[79].

En conclusion, il souhaite que la rupture entre la transfusion et les hémophiles soit évitée, mais juge impossible de demeurer plus longtemps président d'honneur d'une association *« dont le président critique continuellement la Transfusion auprès du ministère, des firmes commerciales et dans les colonnes de sa revue » ;* il espère que le conseil d'administration ne partage pas toutes les vues du président, et fera connaître son sentiment. Il rappelle que la transfusion et les centaines de milliers de donneurs bénévoles permettent chaque année à près d'un million de malades de recevoir des dérivés sanguins, et que *« cette action dépasse très largement le cadre de l'hémophilie. Il est important que les hémophiles ne perdent pas de vue ce contexte d'ensemble. »*

En réponse, la revue publie une délibération du bureau de l'AFH :

> *« [l'article d'A. Leroux portait sur] le droit revendiqué à se procurer auprès des CTS des produits concentrés toutes les fois qu'ils sont prescrits par une ordonnance médicale [...] et la sensibilité des hémophiles aux argumentations blessan-*

---

77 Cette *« lettre ouverte à l'AFH »* est datée du 18 novembre 1982.

78 elle passe de 18,6% en 1980 à 30% en 1982, et un objectif de 44% en 1983. L'essentiel de la production est assuré par le CNTS et Lille. Lyon, Marseille et Monptellier ne produisent pas de concentrés, alors que Bordeaux, Nancy et Strasbourg n'ont qu'une production très marginale.

79 Selon Bastin & al. (1993), le Pr Soulier transmet début janvier 1983 à H. Chaigneau, président d'honneur de l'AFH, des articles relatifs à l'hépatite, ainsi, *« à titre tout à fait confidentiel »*, que des articles scientifiques *« s'interrogeant sur la possibilité que les facteurs de coagulation puissent éventuellement provoquer un syndrome de déficit immunitaire acquis. [...] Ces faits ne me paraissent pas établis et il serait ridicule d'inquiéter injustement les hémophiles »*. H. Chaigneau lui répond qu'en France, les centres de traitement de l'hémophilie n'ont pas constaté la transmission plus fréquente d'hépatite avec les produits importés. *« Cela explique dans doute le silence du monde médical français – en dehors de votre seule intervention – et le fait que le ministère de la santé publique, avec l'accord du CNTS qui achète et vend ces produits, en ait autorisé l'importation »* (Bastin, 1993, transcription partielle)

tes sur le coût élevé des produits demandés, étant observé que les comparaisons sur les prix mériteraient d'être clarifiées. »

Rappelant que l'action de l'AFH vise *« à ce que le production française parvienne à couvrir en quantité et en qualité les besoins des hémophiles »*, le bureau reconnaît que des efforts ont été faits par la transfusion, *« sans toutefois atteindre encore les résultats recherchés »*.

L'éditorial de ce numéro de février, intitulé *« Le tonneau des Danaïdes »*, revient sur le coût du traitement des hémophiles, qui doit être en permanence renouvelé sans perspective de guérison définitive. Il rappelle la nécessité de tenir compte des économies globales qu'une bonne prise en charge de l'hémophile permet à la société entière de réaliser. D'autre part, le prix des produits est établi avec une certaine part d'arbitraire : en particulier, la France favorise les immunoglobulines. Un autre article fait le point sur la production et l'importation de facteur VIII depuis 1978, à partir des chiffres fournis par le CNTS :

PRODUCTION ET IMPORTATIONS DE FACTEUR VIII

en millions d'UI	1978	1980	1981	1982(e)	1983(e)
cryolyophilisés RTF	23,0	25,7	27,6	27,6	26,5
concentrés RTF	2,9	5,9	7,5	11,5	21,8
cryocongelés RTF	4,0	4,8	5,8	5,8	5,8
concentrés importés	3,5	3,8	14,5	12,5	
Total	33,4	40,1	55,4	57,4	

L'éditorialiste relève que la croissance de la production nationale a été inférieure à ce qui avait été annoncé en 1979 à Dourdan, et que les importations représentent encore une part très importante de la couverture des besoins en concentrés. Mais les centres de fractionnement annoncent une forte augmentation de leur production pour 1983.

La prophylaxie, un nouvel enjeu

En avril, la revue de l'AFH consacre plusieurs articles à la prophylaxie. Le Dr Allain explique qu'un traitement prophylactique préventif consiste à injecter systématiquement du facteur antihémophilique en dehors de toute nécessité médicale immédiate, soit sur une période limitée, soit à long terme. Il précise d'abord les risques de ce traitement :

« [pour certains, comme les virus de l'hépatite (B ou non-A non-B)] l'incidence de leur transmission est similaire quelque soit la fréquence des perfusions. Cependant, on a récemment évoqué la possibilité de transmission d'agents viraux rares chez les hémophiles très perfusés avec les concentrés ».

Quant aux modalités de mise en œuvre de cette thérapeutique, certains médecins recommandent de la commencer dès le diagnostic de l'hémophilie ou dès le premier incident hémorragique ; mais

« est-il légitime d'imposer à un petit garçon la répétition tous les deux jours du traumatisme de l'injection [...] et d'imposer ainsi le rappel constant d'une maladie souvent peu préoccupante dans la petite enfance ? »

Il indique aussi qu'on ne dispose pas encore d'études établissant la supériorité de la prophylaxie systématique par rapport au traitement à la demande, par les parents ou en autoperfusion. Enfin, il rappelle les problèmes de disponibilités des produits : alors que la France produit 18 000 UI / hémophile et par an, la prévention systématique en nécessiterait de 110 000 à 130 000.

Pour le Dr Gazengel comme pour le Dr Sultan, les complications de la prophylaxie sont celles de tout traitement transfusionnel, et elles sont augmentées du fait de l'intensité du traitement. Le Dr Gazengel le précise

« les concentrés préparés à partir du sang de milliers de donneurs présentent un risque non négligeable de transmission de maladies virales (hépatites B, non-A non-B et autres virus). »

Quant aux anticoagulants circulants, le mode de traitement paraît sans influence sur leur apparition. Pour le Dr Sultan, la prophylaxie permet d'éviter les hémarthroses et leurs séquelles articulaires *« qui restent à l'heure actuelle (avec les inhibiteurs) la préoccupation majeure du médecin traitant »*. À ses yeux,

« la médecine préventive est une médecine idéale, et c'est une évolution normale des choses que nous voulions l'adapter à l'hémophilie ».

Débats et prises de position de l'AFH

Les articles publiés par la presse qui évoquent la situation des hémophiles conduisent l'AFH à publier fin mai un communiqué de presse :

« Devant la multiplication d'échos relatifs au développement du SIDA et aux menaces d'interdiction des concentrés nécessaires au traitement des hémophiles français, l'AFH [...] tient à communiquer les précisions suivantes : aucun hémophile français n'a été atteint du SIDA, qu'il ait reçu des dérivés français ou importés. Rien ne justifie actuellement le refus par un nombre croissant de patients de certains produits antihémophiliques importés par le CNTS et distribués par le réseau transfusionnel français. L'AFH, qui regroupe médecins et patients, continuera d'exercer la plus extrême vigilance pour que les hémophiles français disposent des produits nécessaires à leur traitement, ce qui implique la poursuite des importations, et pour que des contrôles d'une sévérité accrue s'exercent, à la fois sur la sélection des donneurs et sur l'innocuité des produits importés » (Quotidien du médecin, 30/05/83).

Fin avril, le Dr Sultan remet pour publication un article relatif aux anomalies lymphocytaires chez les hémophiles[80]. Sur 23 hémophiles bien portants testés depuis janvier, 5 présentent un ratio T4/T8 inversé. Aucun ne présente d'anticorps anti-HTLV.

> *« La relation entre le déficit immunitaire acquis et les anomalies [lymphocytaires] reste incertaine. De telles anomalies ne signifient pas nécessairement qu'il existe un déficit immunitaire. On doit cependant noter que chez certains hémophiles ces anomalies [...] sont associées à un déficit de certaines fonctions lymphocytaires. De plus, chez les greffés du rein, les infections opportunistes apparaissent le plus souvent lorsqu'il existe une inversion du rapport T4/T8. La cause du SIDA est inconnue, mais divers arguments suggèrent le rôle d'un agent infectieux à son origine. En effet, le SIDA peut être transmissible, survenant chez les partenaires féminins d'hommes atteints, chez un Français transfusé à Haïti, chez un enfant ayant reçu des [plaquettes] d'un sujet malade. La survenue de ce syndrome chez les hémophiles permet de suspecter un agent infectieux transmis par les produits sanguins. »*

Le CMV, l'EBV et l'HBV peuvent entraîner ces anomalies, notamment en cas d'infections répétées. Si les trois patients de l'échantillon utilisant des cryoprécipités ont un bilan normal[81], et si certaines études montrent que ces anomalies n'interviennent que chez les utilisateurs de concentrés, d'autres études sont nécessaires pour préciser ce point. De même, un suivi prospectif permettra de préciser le devenir des anomalies constatées (Clauvel & al., 1984).

Les 4 et 5 juin, se tient l'assemblée générale de l'AFH, sous la présidence du Pr Jean Bernard[82]. Le thème initial en était le traitement prophylactique, mais *« la vaste campagne menée à propos du SIDA [qui] a engendré des inquiétudes bien compréhensibles »* a conduit à y ajouter un point sur le SIDA. Comme chaque année, l'assemblée plénière a été précédée d'une réunion du comité médical de l'association[83].

La prophylaxie : la marche irréversible du progrès thérapeutique

S'agissant de la prophylaxie, le Dr Sultan rappelle que le traitement de l'hémophilie a d'abord donné la priorité au traitement aussi rapide que possible de l'hémorragie. À cet égard, depuis 10 ans, le traitement à domicile a représenté un grand progrès. Mais il faut continuer à aller de l'avant, grâce au traitement prophylactique, qui vise à éviter les hémorragies spontanées, ce

---

80 Sa bibliographie comporte la totalité des articles publiés sur le sujet SIDA et hémophilie jusqu'à cette date. L'article, définitivement accepté en juillet 1983, sera publié début 1984 dans la Presse Médicale.

81 *« [Tous les hémophiles au ratio inférieur à 1] sont transfusés avec des cryolyophilisés et des concentrés de facteur VIII. Trois malades qui ne reçoivent que des cryoprécipités n'ont pas d'anomalies ».*

82 Membre d'honneur de l'AFH, président du conseil d'administration du CNTS, il préside aussi le comité national d'éthique créé en février 1983.

83 Les développements qui suivent reprennent le compte-rendu de la séance plénière, publié dans le numéro de décembre 1983 de la revue de l'association.

qui revient à *« transformer les hémophiles sévères depuis leur naissance en hémophiles légers »*.

> *« [La prophylaxie] accroît les avantages du traitement à domicile : elle élimine la douleur, permet une meilleure insertion scolaire et professionnelle et une activité physique des enfants et des adolescents hémophiles proche de l'activité des enfants normaux. De l'autre côté de la balance, il y a la répétition des injections, l'accroissement du risque de transmission d'agents infectieux, le coût du traitement. »*

Sur ce dernier point, le Dr Sultan note qu'il faut évaluer les conséquences d'un traitement insuffisant. Enfin, elle indique que ce traitement est mis en œuvre par six ou sept équipes, le plus souvent chez des enfants, car il est important que des arthropathies chroniques ne s'installent pas. 52 enfants bénéficient d'un tel traitement en France.

> *« Ce commencement donne beaucoup d'espoir, même si l'on doit admettre que des problèmes se posent et que cette thérapeutique peut avoir des inconvénients. »*

Au cours de la discussion, elle indique que les familles qui éprouvent des réticences face à ce traitement sont celles qui n'ont pas la notion de la gravité de l'hémophilie quand on la laisse à son évolution spontanée, et qui ont du mal à accepter la perspective de transfusions deux à trois fois par semaine pendant 10 ou 15 ans. En réponse à une question du Dr Laurian portant notamment sur les contrôles à effectuer, y compris sur le plan des risques éventuels, par exemple hépatiques, le Dr Sultan rappelle que le comité médical n'est pas parvenu à des conclusions définitives. Le président de l'AFH indique :

> *« [une conclusion importante du comité médical] est qu'il n'y a pas de risques spécifiques du traitement prophylactique, ces risques étant les mêmes que ceux de la transfusion répétitive. Il y a un problème sérieux qui est celui de faire accepter le traitement. »*

Le Dr Sultan précise que la prophylaxie concerne les hémophiles sévères âgés de 2 ans, âge du début de la marche, à 17 ans, âge à partir duquel il n'y a plus de nouvelles atteintes articulaires. Dans l'impossibilité actuelle de les prendre tous en charge , *« il paraît plus raisonnable de prendre les plus jeunes, au fur et à mesure de leur arrivée à l'âge de deux ans »*. Le Dr Allain rappelle qu'on n'a pas encore de comparaison entre le bénéfice et les risques respectifs du traitement à la demande et du traitement prophylactique, et que ce dernier peut être très traumatisant pour un enfant de 2 ans.

Les hémophiles français et le SIDA : un état des lieux

Le Dr Allain fait ensuite un exposé le SIDA, *« sujet qui a fait couler beaucoup d'encre [...] et chargé d'un certain nombre d'éléments émotionnels »*, ce qui le conduit à se *« cantonner à la présentation des faits. »*

Il indique que cette déficience immunitaire est défini cliniquement par le sarcome de Kaposi et des infections opportunistes, des adénopathies, des fièvres au long cours et des amaigrissements importants. Un deuxième volet consiste en anomalies biologiques, essentiellement au niveaux des lymphocytes, et notamment une diminution de leur nombre, et un ratio T4/T8 diminué. 2 000 cas ont été signalés aux USA, avec un pourcentage relativement élevé de décès. Le Dr Allain rappelle les catégories à risques, largement diffusées par la presse : homosexuels jeunes, utilisateurs de drogues, émigrants d'Haïti ou d'Afrique centrale, 1% d'hémophiles, et souligne que les malades proviennent de grandes concentrations urbaines[84]. S'agissant du risque transfusionnel, *« il a été décrit dans la littérature deux cas de sujets pour lesquels on envisage la responsabilité de transfusion de sang total »* et dans l'un des deux cas, le donneur a développé un SIDA clinique après le don. *« Aux États-Unis, le CDC a rencontré un peu plus d'une dizaine d'hémophiles atteints du syndrome clinique, 6 cas ayant été publiés. En Europe, trois cas ont été décrits, tous les trois espagnols »*. Il indique que les recherches menées sur la fréquence des anomalies lymphocytaires chez les hémophiles ont fait apparaître aux USA une diminution des lymphocytes relativement fréquente (7%, mais sur un échantillon très faible et non représentatif des 20 000 hémophiles américains), ainsi que des anomalies du ratio T4/T8 chez environ 50% des hémophiles A. En Grande Bretagne, cette proportion est de 38%.

En France, une étude a été effectuée dans 25 centres de traitement sur 2 400 hémophiles, représentant les 2/3 des hémophiles français et donc un échantillon représentatif :

> *« Nous n'avons trouvé aucun cas d'une anomalie de SIDA clinique. C'est donc un premier point très important. D'autre part nous avons recensé quatre cas d'hémophiles qui avaient de petites anomalies cliniques du type ganglions hypertrophiés et un cas de fièvre prolongée. Il y a donc très peu de cas où l'on ait trouvé de telles anomalies cliniques, fussent-elles limitées [...] Par contre, nous avons trouvé 8% de sujets ayant une diminution de lymphocytes [proportion comparable à celle des États-Unis, sur un échantillon relativement représentatif de 340 hémophiles]. Chez 37 sujets, le [rapport T4/T8] a été mesuré et nous avons trouvé 38% d'anomalies. »*

---

84 *« Par exemple en France les 50 cas connus viennent pratiquement tous de la région parisienne ».*

On ne note pas de fréquence différente de ces anomalies entre les hémophiles traités à plus de 90% avec des produits français et ceux ayant davantage recours aux produits d'importation. En revanche, l'intensité du traitement est corrélée au pourcentage d'anomalies :

> *« Plus de 50% des sujets avec anomalies reçoivent plus de 500 UI/kg/an, soit une perfusion tous les 10 jours, alors que ceux ayant environ une perfusion par mois avaient simplement 20% d'anomalies. Le comité médical était d'accord pour penser qu'il y a une certaine relation entre l'intensité du traitement et la présence d'anomalies biologiques du type d'une déficience immunitaire ».*

> *« Comment résumer la situation ? Le SIDA est une affection grave, dont la cause n'est pas connue. Un certain nombre d'hypothèses ont été avancées, entre autres [...] le rôle éventuel d'un ou de plusieurs virus, mais actuellement aucune conclusion définitive ne peut être apportée. L'opinion de mes collègues est que ce syndrome est probablement lié à des causes multiples. En ce qui concerne les hémophiles en particulier, on peut imaginer qu'un certain degré de déficience immunitaire peut aboutir, quand il s'y ajoute autre chose pour des raisons qui seraient à élucider, à une maladie clinique grave ».*

A. Leroux signale que l'AFH *« n'est par restée inactive depuis les révélations de la presse sur le SIDA »*, et lit le communiqué publié fin mai. Il note qu'aucun hémophile allemand n'est atteint du SIDA, alors que ce pays pratique très largement la polytransfusion. On évoque une étude néerlandaise, faisant apparaître un ratio T4/T8 normal chez les utilisateurs de cryoprécipités, un peu diminué chez ceux traités avec des concentrés nationaux et davantage abaissé chez les utilisateurs de concentrés américains[85].

A Leroux interroge le Pr Soulier sur les mesures prises en France pour écarter certains donneurs à risques, comme cela se fait aux États Unis, ainsi que sur

> *« l'emploi des produits chauffés comme il en existerait depuis quelques temps sur les marchés américains et allemands et qui sont présentés comme diminuant considérablement le risque d'hépatite beaucoup plus sérieux actuellement que le SIDA : si le SIDA se révélait d'origine virale, pourrait-on dire que ces produits auraient l'intérêt de diminuer le risque de propagation du SIDA chez les hémophiles ? »*

Le Pr Soulier répond qu'en matière de sélection des donneurs, une expérience est en cours au CNTS, mais que les questions très indiscrètes seront plus ou moins bien reçues par les donneurs, problème déjà rencontré aux États-Unis. Quant à l'utilisation de produits chauffés :

---

85 Il s'agit selon toute vraisemblance d'une étude menée par la Croix-Rouge néerlandaise, dont on n'a pas retrouvé trace dans la littérature scientifique internationale référencée par Medline. Selon Krever (1997, p. 912), qui ne précise pas la référence bibliographique, elle indique que 73% des utilisateurs de cryoprécipités ont des ratios T4/T8 normaux, contre 29% des utilisateurs de concentrés importés.

« [Elle] pose deux questions : celle de savoir si le chauffage met à l'abri de la transmission d'un virus dont nous ne connaissons pas la thermo-sensibilité, et celle de savoir (les Américains ne le savent pas et font des recherches sur ce point) si des injections de protéines chauffées ne sont pas susceptibles de donner des réactions à long terme. En outre, si nous voulons nous faire une opinion sur l'intérêt de ces produits chauffés, il nous faut être capables de les comparer à une série de produits non chauffés. »

Le cas des fractions activées, destinées au traitement des hémophiles avec anticoagulant circulant, est également évoqué : *« Le ministère n'aime pas avoir des frais d'importation élevés »*, mais la transfusion éprouve des difficultés à en produire. Le Pr Soulier explique que le CNTS travaille sur des complexes prothrombiques haute activité, mais que l'on ne dispose pas de tests in-vitro pour mesurer leur efficacité ; il faudra donc mener des études cliniques en double aveugle pour comparer l'efficacité des produits étrangers et des produits français.

À la question de savoir si le SIDA ne remet pas en cause le traitement prophylactique, le Dr Allain répond qu'il est difficile de répondre dans la mesure où actuellement aucune relation n'est démontrée entre la fréquence des injections et le SIDA. Évoquant cette remise en cause, M. Barillet, vice président de l'AFH, demande :

« Quelle est l'importance du risque du SIDA comparé à un autre risque, l'hépatite virale, bien connue des hémophiles qui savent, pour celle-ci, faire le rapport entre les avantages et une éventuelle contamination ?».

Le Pr Bernard lui répond que le danger du SIDA est actuellement plus petit que le danger de l'hépatite.

Le risque de pénurie de produits en cas d'interruption des importations ayant été évoqué, un hémophile belge signale qu'il est possible de disposer d'un traitement satisfaisant sans importations. En Belgique, chaque famille d'hémophiles fournit un nombre déterminé de donneurs (parents, amis) capables d'assurer le production des dérivés nécessaires. 400 hémophiles font l'objet d'un traitement continu, plus d'une trentaine sont sous prophylaxie, et la quantité de produits est suffisante, très inférieure à l'Allemagne mais identique à la consommation française.

En réponse à une question du Pr Soulier, il précise que ces dérivés sont uniquement des cryoprécipités. Pour le Pr Soulier, *« c'est extrêmement fondamental »*. Prenant l'exemple de la production du début de l'année, il indique avoir produit 11 millions d'UI, 45% en cryolyophilisé, 55% en concentré. Une production exclusive de cryolyophilisé aurait fourni 14,7 millions d'UI, une production exclusive de concentrés 8 millions. *« Il faut que l'on respecte un certain rapport et que l'on ne soit pas trop exigeant pour les fractions coagulantes »*

Le Pr Bernard conclut qu'il ne faut pas oublier que la nature du risque de transmission virale par transfusion sanguine varie beaucoup suivant le pays (paludisme en Indochine, hépatite au Sénégal, maladie de Chagas au Brésil).

> *« Je crois que le risque du SIDA est plus petit que les autres. D'autre part, il est parfaitement possible que si l'un des agents d'une maladie transmissible existe dans les produits que l'on reçoit de l'étranger, d'autres données relatives à la santé dans le pays où l'on est feront que la propagation n'aura pas lieu. »*

Tout acte médical comporte des risques : il ne faut pas dramatiser, mais faire une balance des risques et du bénéfice : ce type d'études est en cours. *« C'est un problème qui demande une grande vigilance mais pas du tout d'inquiétude à l'heure actuelle »* Puis il ramène la discussion à la prophylaxie.

Quelle politique de production au regard des enjeux actuels ?

Un intervenant s'inquiétant de l'augmentation de la consommation que va entraîner la prophylaxie, et craignant qu'on ne puisse la satisfaire, le Pr Soulier répond qu'en raison des risques que comporte le sang des donneurs rémunérés pour le SIDA comme pour l'hépatite, la charge de cette croissance repose sur les donneurs bénévoles. La transfusion française accroît sa production d'environ 20% par an, et continuera à le faire ; cela pose notamment un problème de ressources, et les hémophiles et leur entourage doivent participer à l'effort. Quant à l'impact de la recherche de l'autosuffisance sur la prophylaxie,

> *« j'aurais tendance à faire une réponse extrêmement prudente. Je crois qu'il serait sage d'attendre deux ans avant d'entamer la prophylaxie, car, ou le SIDA n'apparaît pas en Europe, et on peut s'en débarrasser l'esprit et partir sur une prophylaxie sans arrière pensée, mais s'il s'avérait, dans un an ou deux, que cette maladie se développe en Europe - ce que je ne crois pas, mais on n'en sait rien - il n'aurait pas été prudent de dire aujourd'hui qu'il faut augmenter la prophylaxie. Il faut se faire une idée scientifique du risque. Actuellement, j'ai l'impression que les uns et les autres réagissent de façon plus sentimentale : ils sont pour ou contre la prophylaxie, ils ne veulent pas voir un risque ».*

A. Leroux intervient :

> *« [le comité médical est] parti de l'idée que la prophylaxie ne pose pas de problème spécifique et ne présente pas plus de risques que le traitement nécessité par des hémorragies répétées ou par des interventions chirurgicales »*

Un intervenant se demandant si *« on ne prend pas prétexte du SIDA pour éviter de se poser le problème de la production nécessaire à la prophylaxie »*, le Pr Soulier répond :

« ni les producteurs ni les utilisateurs n'ont intérêt à ce qu'il y ait des risques dans les produits sanguins. Ce que j'ai voulu dire, c'est que jusqu'à présent, nous n'avons pu les établir. Nous ne pouvons pas discuter dans le vide ».

Pour F. Graeve,

« il nous a semblé, à entendre les réflexions de nos amis belges et celles du Pr Soulier, que nous faisions tout à coup un pas en arrière par rapport à des choses qui nous paraissaient acquises depuis un certain temps. Nos amis belges nous disent : Faites comme nous, soyez autosuffisants, nous avons un don du sang qui nous permet d'être autosuffisants [...] La France se place au tout premier rang du don ; actuellement, le problème n'est pas du tout celui de la ressource et d'un appel désespéré à des donneurs pour qu'ils donnent davantage. [...] Cela pourrait peut-être le devenir [en cas de] généralisation de l'autotraitement et de la prophylaxie. Mais nous n'en sommes encore pas là avec 52 cas de traitement prophylactique, et nous n'en serons pas là même si ce chiffre est doublé ou triplé »

Le Pr Soulier répond qu'il n'est pas question de revenir en arrière.

« La question est : que peut-on faire en allant de l'avant ? Cela pose deux problèmes, celui des ressources et celui des risques. Pour le problème des ressources, il y a quelque chose que l'on a escamoté, c'est la mesure de la différence entre un traitement prophylactique et un traitement à la demande. [Or, le premier réclame de 3 à 5 fois plus de concentrés que le second]. ».

Pour le Dr Sultan, l'écart est plutôt de 2 à 3 fois. Mais elle pense que l'augmentation initiale sera ultérieurement compensée par les économies liées à l'amélioration structurelle de l'état des hémophiles. Précisant que l'on ne passera pas à 500 hémophiles en prophylaxie en un an, elle conclut :

« on soigne les malades, on prévient les maladies, c'est la marche irréversible. Il ne faut pas marcher dans le sens inverse de l'histoire ».

En réponse à une question d'un participant sur la différence qu'il fait entre prévention et prophylaxie, le Dr Allain explique

« Il est insupportable intellectuellement [...] qu'un jeune enfant soit soumis à cette charge incroyable que représente la prophylaxie, sans que la famille ait la conviction du bien fondé du traitement. C'est une décision difficile à accepter par une famille qui n'a pas l'expérience des hémarthroses à répétition, des accidents hémorragiques graves ».

Le Dr Garretta revient sur la disponibilité des produits. La France a importé 41 millions de produits antihémophiliques se partageant pour moitié en concentrés de facteur VIII et fractions activées.

« Je crois que tout le monde est d'accord pour dire qu'en France nous avons suffisamment de plasma pour faire face à une augmentation raisonnable des besoins, mais non brutale. Ce qu'il faut par contre, c'est que la structure française se donne les moyens d'optimiser de manière optimale ses ressources de plasma. C'est en faisant les choses lentement qu'on y arrive. »

Pour une offre de produits adaptée à l'évolution des thérapeutiques

Le compte rendu note :

« Une mère d'hémophile fait part de son inquiétude quand elle entend parler d'arrêt des importations. Elle a des enfants qui sont en prophylaxie. Il lui paraît inimaginable que l'on revienne à dix ou vingt ans en arrière et qu'on ne puisse plus soigner ses enfants comme il faut. [Les problèmes psychologiques posés par la prophylaxie existent] mais ne rien faire contre la souffrance ne crée-t-il pas des problèmes psychologiques plus importants encore ? Cette mère d'hémophile révèle qu'elle a eu deux frères décédés d'hémophilie, parce qu'ils n'avaient pas reçu des soins appropriés »

Sur ce dernier témoignage, l'assemblée générale de l'AFH adopte la motion suivante :

« L'AFH réunie en assemblée générale, prend acte des conclusions présentées par M. le Pr Jean Bernard, sur la base des rapports établis par Mme le Dr Sultan, au nom de la commission médicale, et par M. le Dr Allain :

- *La prophylaxie constitue une nouvelle étape dans le traitement de l'hémophilie, et doit permettre à un nombre croissant de très jeunes enfants de parvenir sans séquelles articulaires à l'âge adulte.*
- *Le risque éventuel dû au SIDA, évalué objectivement, n'est pas de nature à modifier les thérapeutiques substitutives actuelles, ni les modalités d'approvisionnement correspondantes.*

S'appuyant sur ces conclusions, l'AFH :

- *rappelle son souhait que tous les hémophiles puissent disposer, sur l'ensemble du territoire, des produits associés à l'évolution des thérapeutiques ;*
- *en conséquence, estime nécessaire la poursuite des importations, qui ne sauraient être ni interrompues ni sensiblement réduites dans le contexte actuel sans conséquences graves ;*
- *souhaite que toutes les dispositions soient prises pour augmenter et améliorer la production nationale, en particulier dans le domaine des concentrés, par une meilleure utilisation des dons bénévoles ;*
- *demande instamment au ministère d'être associée à toute prise de décision susceptible d'avoir des conséquences sur la santé et la vie des hémophiles ;*
- *exprime le vœu que les pouvoirs publics prennent l'initiative d'engager, en concertation avec toutes les parties concernées, une réflexion sur l'adaptation*

nécessaire des structures de collecte et de fractionnement ;

- *souligne la nécessité d'un effort de recherche, en particulier dans l'utilisation du génie génétique. »*

L'assemblée générale renouvelle plusieurs membres du conseil d'administration. Deux médecins spécialistes, le Dr Gazengel et le Dr Paître, sont élus. Le Pr Streiff rejoint le Pr Goudemand parmi les membres bienfaiteurs. Enfin, le fils du vice-président, G. Mauvillain, nouvellement élu, intègre le bureau de l'association et prend en charge les relations avec la presse.

Au lendemain de l'assemblée générale, le *Quotidien du Médecin* signale

> *« [des anomalies lymphocytaires ont été observées chez les hémophiles français] avec une incidence relativement élevée : l'importance du traitement reçu semble jouer un rôle déterminant puisque ces anomalies sont présentes chez plus de 50% des hémophiles subissant une perfusion tous les dix jours environ, et chez 20% seulement de ceux qui n'en ont qu'une par mois. ».*

En conclusion, l'article indique que la problème que pose le SIDA *« exige une certaine vigilance mais ne doit provoquer aucune inquiétude dans la population, celle des hémophiles surtout »*. Un encart présente le traitement prophylactique, et indique que dans le cadre de son expérimentation, 52 enfants et adolescents de 2 à 18 ans reçoivent actuellement de 20 à 30 UI/kg de concentrés deux à trois fois par semaine. (*« Polytransfusion des hémophiles : aucun SIDA mais des anomalies lymphocytaires »*, 06/06/83).

Les premières mesures de prévention en France

Des initiatives d'abord isolées

En mars, le CTS de Versailles décide d'effectuer une étude sur la prévalence des marqueurs de l'hépatite B, de l'HTLV et de la β2microglobuline (qui ont été décrit comme associés au SIDA) dans la prison de Bois d'Arcy, à l'occasion d'une collecte effectuée à la fin du mois. (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 134)

En avril, le CNTS demande à ses fournisseurs étrangers de concentrés de sélectionner rigoureusement leurs donneurs (Casteret, 1992).

Début mai, Baxter-Travenol informe le CNTS que sa filiale Hyland a mis en place des mesures de dépistage des donneurs à risques avant que la FDA n'émette ses recommandations, et qu'elle a même rappelé, de sa propre initiative, des produits issus d'un pool comportant le plasma d'un donneur ayant ultérieurement présenté des manifestations cliniques associées au SIDA. Par ailleurs,

> *« Hyland entreprend une troisième action qui, nous le pensons, peut contribuer à la sécurité du traitement de l'hémophile : Hyland va dans des délais aussi courts que possible, convertir la totalité de sa production en facteur VIII traité par la*

chaleur. [Le traitement par la chaleur à pour but de] réduire la contamination virale. L'agent causal du SIDA n'étant pas identifié, et les effets de la procédure de chauffage sur tous les virus n'étant pas déterminés, Hyland ne peut actuellement donner l'assurance que le traitement par la chaleur élimine le risque de transmission du SIDA. Toutefois, Hyland estime que l'administration du produit chauffé dans le but de diminuer la contamination virale ne peut qu'accroître la sécurité des patients et du personnel des centres de traitement » (in IGAS, 1991, annexe 4).

Un courrier comparable est envoyé aux centres de traitement des hémophiles.

Le Dr Sultan interroge le Pr Soulier sur les produits chauffés. Le 1er juin, il lui répond :

« Les fractions dites pasteurisées semblent procurer une atténuation de certains virus. La démonstration n'a été faite que pour les virus dont nous possédons un marqueur (ce qui n'est malheureusement pas encore le cas ni pour les hépatites non-A non-B, ni pour l'AIDS). Toutefois je ne suis pour ma part pas hostile à ce que des fractions chauffées soient importées, sur une petite échelle, et réservées à des sujets à risques, c'est à dire ayant déjà une anomalie T4/T8 [...] Le rôle qui nous a été confié par le ministère de la santé consiste, je vous le rappelle, à orienter et à contrôler les importations de facteur VIII à la fois sous l'angle du prix et de la qualité des produits importés. Ceci ne signifie pas que nous ne prenions pas en considération les demandes des utilisateurs, surtout lorsqu'il s'agit de médecins spécialistes de l'hémophilie. Néanmoins, il ne faudrait pas que les produits chauffés apparaissent brusquement et sans aucune démonstration scientifique comme une panacée et qu'on les réclame, non seulement pour les hémophiles à risque, mais pour l'ensemble des hémophiles. Nous devons nous garder de faire le jeu des firmes commerciales, qui font actuellement tous leurs efforts pour reprendre, avec un produit chauffé, le terrain qu'elles sont en train de perdre du fait qu'elles ont vendu des produits éventuellement contaminants ».

Il conclut que l'autosuffisance basée sur les donneurs bénévoles, où les sujets à risque, désormais exclus, sont *« certainement beaucoup plus rares [...] que dans les stations de plasmaphérèse américaines »*, doit être un objectif commun (ALM[86]).

Quant au Dr Allain, il précise au Dr Sultan que le CNTS lance une étude de l'Hémofil T sur 10 hémophiles vierges de tout traitement et vaccinés contre l'hépatite B pour en vérifier l'efficacité sur l'hépatite non-A non-B, et lui propose la mise en place d'un protocole testant l'Hémofil T et un concentré du CNTS chez les hémophiles ayant des anomalies cliniques et/ou immunologiques évoquant l'AIDS. *« Ce n'est à l'heure actuelle que dans ce cadre précis d'investigation que l'Hémofil T peut être importé »* (ALM).

---

86 Copie de l'original du document consultée dans les archives de la rubrique médicale du journal *Le Monde*.

Le 18 mai, le CNTS a mis en place, à titre expérimental, son propre dispositif de détection des donneurs à risque, comportant un questionnaire *« pour détecter les maladies transmissibles par transfusion »* que tout donneur doit remplir, et une note d'information aux donneurs[87]. Les donneurs en provenance d'Haïti doivent être exclus du don, mais le sang de ceux en provenance des Antilles françaises ou d'Afrique Équatoriale est accepté sans être réservé au fractionnement *« jusqu'à plus amples informations concernant le risque de transmettre le SIDA ou l'HTLV »*[88].

Par ailleurs, le CNTS décide d'interrompre les collectes dans les prisons[89].

Le SIDA et la transfusion française : état des lieux début 1983

Le rapport du Dr Habibi sur la transfusion sanguine et le SIDA, achevé en mai, fait d'abord la synthèse des données cliniques et épidémiologiques disponibles[90]. Il indique qu'à la suite de la découverte de cas de SIDA clinique chez les hémophiles, un déficit cellulaire *« a été démontré chez les hémophiles traités avec les concentrés de facteur VIII, en particulier ceux provenant de donneurs rémunérés »*, et que 2 cas de SIDA ont été observés chez des transfusés non hémophiles.

S'agissant des risques en France, en dehors des hémophiles, le rapport indique que sur 49 cas de SIDA français, un seul a un passé transfusionnel suspect ; mais

> *« rien ne permet d'éliminer une coïncidence*[91]*. Par conséquent, en l'état actuel de notre information, le risque de transmission du SIDA en France par voie transfusionnelle ne repose sur aucune donnée tangible. »*

Quant aux hémophiles, le rapport indique que 3 350 hémophiles majeurs sont perfusés régulièrement, précise la nature des produits utilisés, et la part des importations, qui ont beaucoup

---

87 Le CNTS s'inspire des recommandations de la FDA du 24 mars que le Dr Garretta a communique aux médecins des collectes CNTS, en leur indiquant *« la nécessité de mettre en place dès à présent au niveau de l'interrogatoire des donneurs les questions relatives [aux symptômes cliniques évocateurs du SIDA] »* (IGAS-IGSJ, 1992, annexe 51). Le questionnaire comporte 11 questions, dont 3 relatives aux signes cliniques et 3 relatives aux pratiques à risque pour le SIDA : *« utilisation de drogue par voie injectable »*, *« relations avec de multiples homosexuels »*, voyages hors de la métropole (en précisant le lieu et la durée) ; la note précise que le risque d'hépatite et de SIDA est accru chez certains groupes (dont la liste est indiquée : notamment *« les homosexuels masculins et de façon plus générale chez tout individu ayant eu des rapports sexuels multiples avec de nombreux partenaires »*), et que le risque de paludisme est observé chez les sujets provenant de la zone intertropicale.

88 Note du Pr Soulier du 18 mai 1983 (IGAS-IGSJ, 1992, annexe 52)

89 Note de confirmation du Dr Garretta du 25 mai (IGAS-IGSJ, 1992, annexe 54)

90 l'épidémiologie suggère un agent transmissible, avec une période de latence clinique pouvant dépasser un an. Plusieurs équipes ont suggéré un lien avec les rétrovirus (HTLV et LAV), mais leur rôle reste à déterminer.

91 il s'agit du Français transfusé à Haïti ; l'hypothèse d'une coïncidence est liée au fait qu'aucun trouble clinique n'a été identifié chez les donneurs concernés, d'après un membre de groupe de travail français sur le SIDA, le Dr Leibowitch.

augmenté en 1981. Une enquête menée sur 2 300 hémophiles n'a pas fait apparaître de cas de SIDA clinique mais a permis d'identifier 6 cas jugés suspects, présentés en détail. Il s'agit de jeunes hémophiles âgés de 10 à 17 ans, dont deux ont reçu des doses de plus de 100 000 UI par an. 3 ont été exclusivement traités avec des produits français, deux avec un mélange de produits français et d'importation, un exclusivement avec des concentrés importés[92]. L'enquête a aussi mis en évidence, outre *« une incidence non négligeable, bien que d'interprétation difficile »* d'anomalies biologiques, un rapport T4/T8 dégradé chez 14 cas sur 37 testés[93]. Les auteurs estiment qu'au regard des incertitudes actuelles sur l'origine et les formes débutantes du SIDA, *« bien que suspecte, l'appartenance à ce syndrome des cas révélés par cette enquête ne peut être formellement affirmée »* : on ne peut notamment écarter l'hypothèse que les anomalies biologiques ne soient provoquées que par l'excès de stimulations transfusionnelles et non par un agent infectieux unique[94]. Par ailleurs, les concentrés d'origine importée semblent davantage associés à ces anomalies que les préparations nationales.

Dans une partie consacrée au dépistage des porteurs sains parmi donneurs, le rapport note qu'en France, un membre du groupe de travail sur le SIDA, le Dr Rozenbaum, a noté que l'anti-HBc est présent sur plus de 95% des cas cliniques de SIDA ou d'adénopathies suspectes. La recherche systématique de l'anti-HBc *« permettrait probablement de dépister un nombre appréciable, mais non la totalité des sujets à risque »*, car une étude américaine a montré que 68% des homosexuels étaient positifs pour l'anti-HBc. En France, au moins 5% des donneurs sont porteurs de l'anti-HBc, parmi lesquels *« une fraction minime constituerait la population à risque du SIDA »* ; cette éviction aurait aussi l'avantage de diminuer l'incidence des hépatites B et non-A non-B, mais seulement de 17%. Le coût additionnel serait de l'ordre de 10 F par unité de sang ; enfin, ce test n'est proposé que par un seul fournisseur dans le monde. Quant au dépistage de l'HTLV ou du LAV, des études complémentaires sont nécessaires pour en apprécier la valeur, le coût et la faisabilité.

> *« La transfusion sanguine française ne représente à l'heure actuelle qu'un risque minime de transmission du SIDA comparé à celui d'autres affections transmissibles, en particulier les hépatites non-A non-B, objet de préoccupations et de recherches multiples. Les éléments justifiant cet optimisme sont le nombre considérable de transfusions et de produits sanguins, le caractère exclusivement bénévole*

---

92 Le cas le plus suspect est un hémophile B traité avec du PPSB français à raison d'une injection par semaine.

93 les données présentées sur les ratios T4/T8 ne sont pas commentées dans le rapport. Comme indiqué par le Dr Allain à l'AFH, il n'y a pas de lien entre les anomalies et l'origine, nationale ou étrangère, des produits utilisés.

94 Un courrier du Dr Habibi à ses collègues ayant contribué à l'étude indique *« Aucun des 6 cas suspects ne peut être considéré en mai 1983 come un SIDA authentique dans son expression complète réunissant sarcome de Kaposi, infections par des germes opportunistes et perturbations immunitaires »* (ALM).

du don du sang, l'incidence nulle de passé transfusionnel en France chez les cas français, et l'absence de SIDA avéré parmi les hémophiles malgré les cas suspects révélés par notre enquête nationale ».

Cependant, au regard de la gravité du syndrome, de l'absence de test approprié et de la persistance de l'importation de facteurs de coagulation, il paraît sage de prendre des mesures de prudence à l'échelle nationale.

L'identification des donneurs à risque passe par l'interrogatoire médical, éventuellement complété par un questionnaire, ainsi que par la recherche de manifestations cliniques suspectes, les dons des donneurs à risque sans signe clinique étant réservés au fractionnement. « *Étant donné le risque minime en France, le retentissement psychosocial de cette démarche si elle était généralisée, son efficacité douteuse dans l'identification des donneurs, et les difficultés pratiques de son application au niveau des collectes (équipes mobiles)* », cet effort de dépistage des individus n'est envisageable que dans le cadre d'une étude préalable dans certains ETS où une sélection rigoureuse serait menée et où des tests sérologiques (anti-HBc, anti-HTLV) seraient expérimentés et évalués. Si la limitation de cette démarche à quelques ETS était adoptée, l'action dissuasive au niveau national serait menée par une information à l'ensemble des populations supposées à risque par des moyens d'information adaptés, extérieurs à la transfusion, après étude et concertation avec leurs représentants éventuels.

Quant aux produits destinés aux hémophiles, le rapport estime que chaque ETS doit, par des contacts personnels et des réunions informelles, instaurer et renforcer une coopération ouverte et constructive avec les hémophiles, leurs familles, leurs associations et leurs médecins,

> « *l'objectif immédiat [est] de limiter d'un commun accord au strict minimum les indications des concentrés de facteur VIII importés. Il est en effet probable que l'utilisation chaque fois que possible de pools de cryolyophilisés ou de concentrés nationaux présente des risques potentiels réduits. L'efficacité des nouvelles préparations commerciales traitées par la chaleur dans la réduction de l'incidence des troubles associés au SIDA demande une évaluation rigoureuse.* »

Le rapport insiste enfin sur la nécessité d'atteindre rapidement à l'autosuffisance ; en attendant, l'approvisionnement des hémophiles devrait être maintenu par l'importation, en exigeant des fournisseurs des garanties sur la sélection des donneurs de plasma (Habibi, Allain & Couroucé, 1983).

Les premières mesures et les réactions

À la CCTS du 9 juin 1983, le Dr Habibi présente son rapport[95]. Le Pr Ducos « *souligne*

---

95 D'après le compte rendu de la séance, aucune mention n'est faite de l'éventualité du dépistage de l'anti-HBc, qui n'est pas non plus évoquée au cours de la discussion.

qu'aucune preuve formelle établissant que le SIDA était transmis par transfusion sanguine n'a pu être établie », ainsi que le répète quatre fois une recommandation américaine[96]. Pour le Pr Soulier, le problème est très préoccupant, car l'épidémie s'étend et touche maintenant l'Europe. La France devrait prendre des mesures pour endiguer cette épidémie.

S'agissant de la sélection des donneurs, le Pr Ducos rappelle que pour les Américains, il faut éviter l'immixtion dans la vie privée et les questions trop directes. Le Dr Habibi craint que les mesures de dépistage soient ineffiçaces parce que les homosexuels ne signaleront pas. Le Pr Soulier pense que ce n'est pas sûr, et qu'ils pourraient être sensibilisés par leurs associations. Pour le Dr Cagnard, la détection des donneurs originaires d'Afrique Équatoriale risque d'entraîner des accusations de racisme. Le recours à un questionnaire paraît une méthode trop inquisitoriale à Mme Laroque (DGS) et limitée dans son efficacité au Pr Jaulmes ; tous deux préfèreraient une information des donneurs. Mme Laroque juge qu'une directive ministérielle doit préciser la conduite à tenir devant cette nouvelle affection. Le Dr Brunet, du groupe de recherche français sur le SIDA, estime que si des mesures doivent être prises, elles ne devraient l'être qu'à titre expérimental, en attendant qu'un marqueur de cette affection puisse être trouvé. Pour le Dr Genetet, il faut à la fois se prémunir du risque judiciaire auquel on s'exposerait en ne faisant rien, sans choquer les donneurs de sang à un moment où il est difficile de sensibiliser la tranche de 18-30 ans au don du sang.

Le Pr Ducos signale la motion de l'AFH réclamant la poursuite des importations de concentrés. Le Pr Soulier souhaite que des mesures soient prises pour recommander aux médecins d'hémophiles d'éviter de recourir aux produits importés et de leur préférer les cryoprécipités lyophilisés ou congelés dans tous les cas où le concentré n'est pas indispensable, et leur demander de déclarer les cas de SIDA. Quant aux ETS, ils devraient réduire l'utilisation injustifiée de PFC, développer leur production de plasma de qualité cryo, et être incités à détecter les donneurs à risque. Mme Laroque juge inopportun de diffuser une directive restrictive sur le mode d'utilisation des facteurs de coagulation, et souhaite plutôt qu'un terrain d'entente soit recherché par des réunions. Le Pr Ducos rappelle que le RTF a la capacité de fractionnement pour atteindre l'autosuffisance, et que seul l'approvisionnement en plasma cryo limite leur production. Or, la fourniture de ce plasma exige des moyens plus important, notamment en personnel, qui sont actuellement refusés par l'administration. En réponse à une question du Dr Brunet sur la sécurité des divers produits, le Dr Allain répond qu'une étude est en cours sur les concentrés chauffés, et que le CNTS effectue des recherches en ce domaine.

Un membre du cabinet du secrétaire d'État présente alors le communiqué de presse que le ministère diffusera à propos de *« l'éventuelle transmission du SIDA par la transfusion san-*

---

96 Il s'agit selon toute probabilité de la déclaration conjointe de l'AABB, l'ARC et le CCBC du 14 janvier,

guine », qui indique qu'aucun cas en France imputable à l'injection de produits sanguins n'a été identifié

> « *situation privilégiée sans nul doute due [au] bénévolat intégral du don du sang, qui permet d'assurer une sécurité transfusionnelle supérieure à celle des pays où les prélèvements de sang sont rémunérés.* »

Alors que la circulaire destinée aux ETS est en cours d'élaboration par les Drs Habibi, Allain, Brunet et G. Toussaint (rédacteur au bureau chargé de la transfusion à la DGS), la presse annonce la prochaine mise en place d'une sélection des donneurs. *Le Monde* précise qu'on cherchera à identifier les donneurs à risque de diverses manières selon les conditions locales[97]. Dans un encart intitulé « *Santé et vie privée* », Jean-Yves Nau s'interroge sur la « *difficile question posée* » :

> « *le SIDA représente-t-il aujourd'hui une menace telle pour la santé publique qu'il faille, pour des raisons médicales et scientifiques, enquêter sur la vie privée des donneurs de sang ?* »

Certes, chaque ETS pourra adapter les modalités d'application en fonction des conditions locales, mais comment les donneurs accepteront-ils une telle enquête ? Les responsables ne craindront-ils pas de choquer par des questions trop intimes ? « *En d'autres termes, les modalités du dispositif ne vont elles pas à l'encontre de son efficacité ?* ». Il signale qu'une association homosexuelle, le CUARH[98], a déjà répondu, en dénonçant il y a quelques jours le questionnaire utilisé au CNTS (16/06/83).

Libération donne un grand retentissement à cette réaction. Sous le titre « *Les pédés, groupe sanguin indésirable* », le journal note que les modalités de la sélection des donneurs en cours de préparation seront laissées à l'appréciation des directeurs d'ETS, « *ce qui laisse la place à tous les dérapages* ». Il cite ainsi la note d'information et le questionnaire remis aux donneurs par le CNTS depuis mi-mai, dont la seule question relative aux pratiques sexuelles concerne les homosexuels à partenaires multiples, ce qui conduit le CUARH a dénoncer « *la vieille idée raciste de la contagion par les homosexuels* » (16/06/83).

Dans *Le Matin*, qui, dans un article plus général, parle d'un « *questionnaire indiscret* », le Pr Roux précise :

> « *nous ne recommandons pas la distribution d'un questionnaire comme celui utilisé par le CNTS, mais uniquement celle d'une note d'information* » *(16/06/83).*

---

publiée dans le numéro de mars-avril de la revue *Transfusion.*

97 Le journal a reçu copie du projet de circulaire ainsi qu'un extrait du rapport du Dr Habibi présenté à la CCTS.

98 Comité d'Urgence Anti-Répression Homosexuelle, association créée en 1979 et luttant contre toute discrimination envers les homosexuels.

Le 20 juin, le Pr Roux signe la circulaire, adressée aux DDASS, relative *« à la prévention de l'éventuelle transmission du SIDA par la transfusion sanguine »*, qui comporte en annexe des instructions aux ETS :

> *« Bien que la transfusion sanguine française ne constitue actuellement qu'un risque minime de transmission du SIDA, le caractère grave de cette affection et l'absence de test approprié pour la détection des éventuels porteurs de son agent pathogène conduisent le secrétariat d'État à recommander les mesures suivantes aux médecins des ETS :*
>
> 1. *Informer les donneurs de sang ainsi que leurs associations respectives de l'intérêt des mesures de prudence qui s'imposent, et examiner de concert avec eux la manière et les moyens les plus adaptés aux conditions locales de chaque établissement pour l'application de ces mesures. Celles ci comportent, tant dans l'intérêt du donneur que du receveur :*
>
>   - *la recherche de signes suspects [...]. [Dans ce cas] le don sera contre indiqué et une consultation spécialisée recommandée.*
>   - *l'identification des personnes appartenant aux populations à risque :*
>   - *personnes homosexuelles ou bisexuelles ayant des partenaires multiples ;*
>   - *utilisateurs de drogues injectables par voie intraveineuse ;*
>   - *personnes originaires d'Haïti ou d'Afrique équatoriale ;*
>   - *partenaires sexuels (femmes et hommes) des personnes appartenant à ces catégories.*
>
>   *En cas de simple appartenance à une de ces populations, [le sang sera réservé au fractionnement, à l'exclusion des facteurs de coagulation].*
> 2. *Informer les médecins de la collecte, afin que le processus de détection des donneurs à risque soit réalisé avec efficacité et tact, de l'intérêt qui s'attache à diffuser, le cas échéant, auprès des donneurs avant le prélèvement, un message d'information dont un exemple est proposé en annexe. Il importe de souligner que les donneurs ne doivent pas subir ces mesures mais qu'ils sont associés activement à cet effort commun de santé publique.*
> 3. *Développer l'effort d'autosuffisance nationale en matière de [facteur VIII] ce qui permettra à terme d'éviter le recours aux produits importés [ce qui nécessite de] réduire au maximum l'utilisation injustifiée de PFC et d'augmenter la production de plasma de qualité cryo [...] ».*

Le message aux donneurs explique que le SIDA est une maladie rare qui aboutit à des infections multiples et graves. L'agent responsable n'a pas été identifié, mais il est possible que certains produits sanguins puissent le transmettre, même en l'absence de maladie apparente chez le donneur ; il convient donc de rechercher parmi les donneurs les personnes appartenant aux populations à risque, dont la liste est fournie.

« Si vous pensez que l'une quelconque des informations ci-dessus vous concerne, nous vous serions reconnaissant, dans votre intérêt et dans celui des receveurs de sang, de le faire savoir à nos médecins. »

Rendant notamment compte du contenu de la circulaire[99], le *Monde* du 30 juin indique que le CUARH, dans une lettre ouverte au secrétariat d'État à la Santé, *« met en garde contre le danger d'utiliser un phénomène biologique à des fins de moralisation, particulièrement à l'encontre des homosexuels »*

Début juin, le BEH signale que 59 cas de SIDA ont été recensés en France, dont 53 en région parisienne[100]. On compte 34 cas d'homosexuels masculin ; 16 malades sont originaires d'Haïti ou d'Afrique équatoriale. 27 patients français ont séjourné dans un zone où existe un foyer du SIDA. *« Aucun cas de toxicomane ou d'hémophile n'a pour l'instant été rapporté »* (BEH n°22, 1982)[101].

Au CTS de Bordeaux, son directeur, le Pr Moulinier, membre de la CCTS et présent lors de la réunion du 9 juin, transmet cette circulaire à ses médecins de collecte, en leur précisant :

« L'identification des [donneurs à risque] comme le souhaite la DGS est à mon avis tout à fait illusoire et ne pourrait être obtenue qu'au mépris du respect que nous devons et que vous devez constamment avoir à l'égard de toute personne venant offrir son sang. Tout au plus peut-on estimer qu'un donneur fait partie d'un groupe à risque. Cette estimation ne doit pas être une suspicion a priori basée sur le comportement de la personne ou la couleur de la peau. C'est une affaire de jugement personnel qui ne doit en aucun cas porter atteinte à l'individualité du donneur. Donc, pas de questions indélicates, pas de remarques désobligeantes » (in IGAS-IGSJ, 1992, annexe 61)

Il rappelle qu'une attention particulière doit être portée sur les cicatrices d'injections intraveineuses, sur les *deux* bras.

À Paris, lors d'une réunion de la centrale de coordination des collectes entre le CNTS et l'Assistance Publique, l'arrêt des collectes régulières en milieu carcéral est décidé.

Le numéro daté de juin de la *Gazette de la Transfusion* publie une synthèse du rapport des Drs Habibi, Allain et d'AM Couroucé, qui ne fait pas mention des tests de dépistage de subs-

---

99 L'article signale aussi un conflit entre le groupe de travail sur le SIDA et *« certains grands noms de la cancérologie et de l'immunologie française »* à propos d'un financement de 1,5 millions de francs.

100 deux à Bordeaux, un à Tours, un à Rouen, un à Strasbourg (sic).

101 Le BEH précise que l'origine du syndrome reste obscure, mais que *« de nombreux arguments incitent à incriminer un facteur transmissible par voie vénérienne ou sanguine, sur un mode analogue à l'hépatite B. Plusieurs travaux récemment publiés orientent l'attention vers une famille de virus, dont le HTLV ».*

titution évoqués dans le rapport[102]. Un post-scriptum indique que la CCTS, contrairement aux recommandations du rapport, *« a préféré étendre les mesures de sélection des donneurs supposés à risque à tous les ETS, en adaptant les modalités pratiques de leur application aux conditions locales »*.

Un billet du Dr Noël note que la simulation antigénique des hémophiles intensivement traités est très forte, et que même en cas d'intervention d'un virus, il n'est pas exclu que l'on puisse se vacciner : *« nous comprendrions alors la sérénité des hémophiles soumis au traitement dit de Bonn et qui ne présentent pas de SIDA »*. De plus, la contagiosité de cette maladie n'est pas celle de la varicelle ; *« c'est alors que confortés par les promoteurs de la politique et de la logistique, le chœur des hémophiles finit par proclamer : "nous n'avons pas peur du grand méchant loup" »*. Il rapporte l'attitude adoptée généralement aux États-Unis[103] et estime que la mise en place de petits pools de cryos contrôlés, d'origine connu, est une mesure préventive parmi les plus sûres.

Dans le même numéro, le Dr Sultan dresse un panorama de l'utilisation des différentes préparations de facteur antihémophiliques. Une fois la survie de l'hémophile assurée, la qualité de cette survie passe par la précocité du traitement, et donc par le traitement à domicile. Le traitement par l'hémophile lui même le conforte psychologiquement, en accroissant son autonomie et sa confiance en soi. Le traitement préventif représente l'étape suivante. S'agissant des produits, le cryocongelé ne peut être utilisé qu'en milieu médical. Le cryolyophilisé peut être utilisé pour le traitement à domicile si sa concentration est comprise entre 5 et 8 UI/ml. *« Mais il faudra déjà consacrer une heure et demie à deux heures pour ce traitement »*, ce qui ne permet pas un traitement en début ou en milieu de journée, dans un cadre scolaire ou professionnel. Les cryos de concentration inférieur à 5 UI/ml, ne dépassant parfois pas 3,5 UI/ml, sont impropres au traitement à domicile.

> *« Les concentrés sont indispensables pour le traitement à domicile et le traitement préventif. Pour les enfants scolarisés et les adultes ayant une vie professionnelle active, il est indispensable que la quantité nécessaire puisse être injectée en moins d'une heure, quantité suffisante pour être efficace toute la journée ou plusieurs jours pour le traitement préventif. La concentration en 20 à 25 UI/l permet d'atteindre la quantité voulue dans un volume de 50 à 80 ml en 15 à 30 minutes. [...] Cette évolution [traitement à domicile, auto-traitement, traitement préventif] est irréversible, elle s'étendra des centres de traitement privilégiés des grandes villes vers la totalité des individus souffrant de cette maladie.*

---

102 Mais, contrairement à ce qu'affirme Casteret (1992), il est bien précisé que 6 cas suspects d'hémophiles ont été identifiés et que les produits qu'ils ont reçu sont *« soit exclusivement nationaux, soit exclusivement commerciaux, soit les deux »*.

103 poursuite de la thérapeutique antérieure chez les hémophiles sévères, recours exclusif aux cryos pour les hémophiles légers et pour les nouveaux cas d'hémophilie, suspension de la chirurgie non impérative.

L'augmentation des besoins en concentrés d'utilisation rapide et facile est également irréversible, et doit être prévue [dans les programmes d'investissement des centres de fractionnement] ».

L'effort le plus important est d'améliorer la collecte du sang pour que chaque unité prélevée produise une unité de plasma de qualité cryo, effort que mérite bien le dévouement des donneurs bénévoles (Sultan, 1983).

De leur côté, la SNTS et l'ADTS répondent aux critiques adressées à la transfusion. Celles portant sur le coût général des produits sanguins, particulièrement des dérivés les plus coûteux (concentrés unitaires, albumine) oublient que les ETS ne sont pas prescripteurs ; par ailleurs, la consommation française d'albumine est inférieure à celle d'autres pays européens ; enfin, en dehors de l'albumine, les tarifs français sont inférieurs aux tarifs allemands, par exemple. S'agissant du facteur VIII :

« il faut savoir si l'approvisionnement est insuffisant par rapport aux besoins réels : un établissement de soins a ainsi doublé sa consommation en un an en entreprenant un traitement préventif chez certains hémophiles, ce qui nécessite 100 000 à 120 000 UI par an. Le danger est de voir progresser indéfiniment la demande. »

Au demeurant, les importations de facteur VIII ne représentent que 3,8% du budget transfusionnel, et on ne parle jamais des importations de gammaglobulines, alors que le réseau peine à écouler ses stocks. De même, le réseau n'est-il pas en mesure de produire l'ensemble des réactifs biologiques : mais seul un partenariat avec l'industrie privée, où la transfusion conserverait le monopole du prélèvement, permettrait de résoudre ce problème. On tente aussi de discréditer le fractionnement en opposant les produits des uns et des autres : l'albumine produite par chromatographie serait de meilleure qualité, les immunoglobulines seraient trop hétérogènes, et l'on recommande une standardisation des productions. Mais *« la diversité des préparations peut être une richesse pour la transfusion »*. Enfin,

« la transmission d'infections virales, qu'il s'agisse de l'hépatite non-A non-B ou du récent déficit immunitaire ne doit pas être monté en épingle : l'attitude toujours prudente en matière d'indications transfusionnelles de la part des ETS est la meilleure réponse à la critique. »

S'agissant du facteur VIII, le Pr Ducos et le Dr Chassaigne rappellent que le principal problème des deux centres qui assurent l'essentiel de la production, Lille et surtout le CNTS, est l'approvisionnement en matière première. Ils appellent les ETS à remplacer le PFC par le PDC, et à envoyer les cryoprécipités aux centres de fractionnement. Mais ils souhaitent aussi

« sensibiliser les hémophiles à l'utilisation possible d'autres préparations que le facteur VIII concentré, qui de l'avis même de certains responsables de l'AFH, n'est indispensable que pour 30% des besoins des malades. »

L'affaire de l'Hévac B

Des plasmas américains à haut risque pour des produits vitaux ?

Le 17 juin 1983, le Nouvel Observateur publie un dossier sur le SIDA, composé de deux articles: *« Santé: le fléau qui vient d'Amérique »* et *« Panique chez les gays »*[104]. En introduction du premier article, Josette Alia écrit:

> *« On a cru à tort, dans un premier temps, que cette maladie n'atteignait que les homosexuels. Parmi les différents modes de transmission du SIDA, les chercheurs s'accordent aujourd'hui à privilégier la voie sanguine. Terrible découverte, car elle peut jeter le discrédit sur les produits dérivés du sang. Entre le risque encore mal défini d'une éventuelle contamination et celui, évident, que représenterait la non-utilisation de certaines médications — notamment le vaccin contre l'hépatite B — comment choisir? »*

Si la cause du SIDA n'est pas encore identifiée, les données épidémiologiques *« accréditent deux hypothèses: le SIDA est transmissible, il se transmet apparemment par le sperme et par le sang »*, ce qui suscite inquiétudes, fantasmes et rumeurs. Ces dernières, fondées notamment sur la période d'incubation de la maladie font craindre qu'un grand nombre de personnes soient déjà atteintes sans le savoir. *« On estime chez nous, à tort ou à raison, que le plasma français est moins susceptible de contenir des germes de SIDA que le plasma américain, recueilli à partir d'achats (et non de dons) de sang »*. Deux problèmes de santé publique se posent : les hémophiles, et le vaccin contre l'hépatite B.

S'agissant des premiers l'article rappelle que la France importe des États-Unis 22% de la consommation de concentrés de facteur VIII, très contaminables :

> *« Faut-il continuer ces importations, sachant qu'au moins 12 hémophiles sont morts du SIDA aux États-Unis ? Mais si on suspend des traitements faute de matières premières, ne prend-on pas, pour des malades que rien d'autre ne peut protéger, des risques bien plus grands, des risques mortels ? »*

Quant au vaccin, l'article révèle que l'Institut Pasteur Production (IPP) a importé en 1980 du plasma des États-Unis, qui a été mélangé au plasma français pour produire l'Hévac B distribué à partir de 1981. Aux accusations anonymes citées par l'article (*« On continue à prendre le risque de disséminer une maladie dont le pronostic est mortel à 50% pour protéger contre*

---

104 « Panique chez les gays » est essentiellement consacré à une analyse des causes de la propagation du SIDA chez les homosexuels américains – le vagabondage sexuel – et aux réactions de cette communauté.

une hépatite certes grave mais qui en France au moins est rarement mortelle », « *il y a un problème de gros sous* »), le président de l'IPP, le Dr Garnier, répond que cette opération est légale, contrôlée par le Laboratoire National de la Santé Publique et les autorités de tutelle, et que la production n'a désormais recours qu'à du plasma européen.

> « *"Pour moi, plasma américain ou plasma français se valent: ils ont leurs donneurs d'Haïti ou des Caraïbes, nous avons aussi des donneurs antillais ou africains ; [les procédés d'inactivation éliminent toute présence de rétro-virus] et il faut savoir ce que l'on veut : allons-nous, pour un risque hypothétique, à ce jour non prouvé, suspendre des vaccinations qui protègent des millions de gens, notamment dans le Tiers-Monde, contre un risque celui-là bien réel, de cirrhose ou de cancer ? "*»

Josette Alia conclut :

> « *En effet, tout le problème est là. Même si ses effets sont encore mal connus, même si son épidémiologie reste mystérieuse, le SIDA ne doit pas provoquer un reflux des progrès accomplis, annuler des années de recherche et d'efforts, arrêter les vaccinations, les transfusions, au risque de voir revenir la polio ou le choléra [...].* »

Le Matin du même jour, dans un article intitulé « *Transfusions sanguines: la peur du SIDA* », essentiellement consacré aux mesures de sélection des donneurs recommandées par le secrétariat d'État à la Santé, mentionne également le problème du vaccin. Le directeur d'IPP précise :

> «*"[l'importation de plasma américain devait permettre] d'être présent sur le marché international en même temps que notre concurrent américain, avec les quantités nécessaires, et nous avons tenu le pari : à l'époque actuelle, cela vaut d'être souligné."* »

Selon le Pr Roux, directeur général de la Santé

> «*" les Allemands ont refusé d'acheter [des lots produits avec du plasma américain], et c'est bien ennuyeux. Mais ils ont sans doute agi par principe plus que par une véritable crainte [...] Je comprends les nécessités, mais j'aurai préféré être averti avant, au lieu de découvrir les importations alors qu'elles étaient déjà faites."* »

Des enjeux multiples...

Le 26 juin, *Le Monde* publie un long article sur le sujet. Jean Yves Nau, explicite le contexte de concurrence très vive entre IPP et Merck sur les marchés étrangers, et les difficultés que

suscite pour IPP la révélation de ces importations[105]. Quant aux pouvoirs publics, *« outre les impératifs de santé publique, il est clair que les responsables politiques français tiennent ici le plus grand compte des conséquences économiques d'une telle affaire »* On craint qu'une simple suspension temporaire n'affaiblisse IPP.

> *« [Selon un interlocuteur anonyme :] " Merck [...] ne laisserait pas passer une telle occasion. D'autant plus qu'une suspension des ventes en France imposerait une suspension dans tous les pays acheteurs du vaccin. Commercialement ce serait un suicide." »*
>
> *« Il reste à souligner que l'on ne connaît pas encore la cause exacte du SIDA. Donc, toutes les informations sur la sécurité, comme sur le risque potentiel, présentés par l'un ou l'autre des vaccins anti-hépatique ne repose que sur des présomptions ».*

La fin de l'article précise qu'aucun cas de SIDA post-vaccinal n'a été diagnostiqué, tandis que l'on compte entre 20 000 et 50 000 hépatites en France: l'hépatite représente la première maladie professionnelle, surtout dans les professions de santé; l'hépatite B est responsable de 20 à 50 décès chaque année.

Le 27 juin, *Libération* titre à la une: *« L'Institut Pasteur Production malade du "cancer gay" »*. Le journal indique qu'au printemps, l'Autriche puis l'Allemagne ont demandé des précisions sur l'origine des plasmas utilisés par IPP. En outre, sur un lot fabriqué avec du plasma américain, les tests de sécurité effectués sur des chimpanzés seraient incomplets, ce qui a conduit l'Allemagne à refuser les produits. Un chimpanzé serait mort après la vaccination, et le test n'aurait pas été refait sur un second animal comme l'exige la réglementation. Alerté, le LNS a ordonné la suspension de la vente des produits du lot considéré (dit lot n°10), et fait effectuer une autopsie du singe décédé. Alors que l'éventualité d'un retrait des produits comportant le plasma américain est évoquée par le ministère, l'IPP l'informe alors qu'il ne dispose plus que de produits issus de mélanges comportant tous du plasma américain, la valeur du stock représentant 190 millions de francs.

> *« Le président d'IPP a voulu mettre le gouvernement devant le fait accompli. Une sorte de chantage, en somme: ou vous nous autorisez à vendre tout notre stock, ou on ferme la maison, avec 400 licenciements et un scandale souillant l'une des plus prestigieuses institutions françaises. »*

Le Dr Netter et le Pr Roux mettent en avant l'absence de cas de SIDA observés après vaccination, et l'efficacité des méthodes d'inactivation utilisées ; mais comment peut-on être sûr d'inactiver un agent que l'on n'a pas identifié ?

---

105 Avec la Belgique notamment : l'IPP s'étant engagé à fournir des vaccins issus de plasmas belges, engagement qu'il n'est plus en mesure de respecter.

Lors d'une conférence de presse, le 27 juin, le président d'IPP déclare que la politique de développement international d'IPP rendait nécessaire les importations de plasma américain, effectuées depuis mars 1982. Selon lui, les méthodes d'inactivation virale utilisées garantissent l'innocuité des vaccins, et toutes les règles ont été respectées, ce que confirme le directeur de la Pharmacie et du Médicament. Quant au lot n°10, l'interruption de la distribution a été décidée après découverte de résultats inquiétants sur un chimpanzé test, sans qu'un rappel des produits déjà distribués soit organisé (*Le Monde*, 29/06/83). D'autre part, il rappelle que le mélange de plasma est un faux problème : les plasmas américains issus de centres agréés par la FDA et les plasmas français se valent, présentant les mêmes garanties et les mêmes incertitudes. Cette opinion est combattue par le Pr Soulier, qui indique que la collecte de sang aux États-Unis étant souvent opérée sur des donneurs rémunérés, ces derniers ont intérêt à dissimuler leur état de santé ; le plasma américain est donc moins sûr que le plasma français (*Nouvel Observateur*, 1/7/83).

Dans un encart intitulé *« Non au scoop catastrophe »*, Josette Alia précise avoir refusé de traiter un *« problème de santé publique comme un scandale politique ou immobilier »* pour plusieurs raisons:

> *« 1. Le risque de dissémination de ce cancer inconnu [le SIDA] est encore hypothétique. En revanche, on sait que l'hépatite B a, elle, été gravement sous-estimée [...]*
>
> *2. Depuis quelques temps se développe aux États-Unis une campagne antivaccination qui a déjà des répercussions dramatiques [...] Sensibles aux arguments des médecins qui nous demandaient de ne pas ruiner des années de recherche, de ne pas provoquer de panique injustifiée et surtout de ne pas détourner certains malades de traitements qui sont pour eux d'importance vitale, nous avons préféré donner l'information exacte mais non valorisée, vérifiée mais non mise en exergue. »*

La compétition franco-américaine à l'origine d'un « mauvais polar » ?

Le 3 juillet, le Monde revient sur les enjeux économiques du vaccin. Le ministère a en effet annoncé, lors de la conférence de presse d'IPP, que le vaccin de Merck serait bientôt autorisé en France.

> *« Officiellement, il n'y a rien à redire : la commission française d'AMM avait donné l'an dernier un avis favorable ; le contraire aurait d'ailleurs été surprenant, ce vaccin ayant obtenu fin 1981 son visa pour le marché américain de la très sévère FDA. Dans les milieux bien informés, on ne cachait pas toutefois une vive surprise. Un dispositif officieux avait été décidé pour protéger l'Hexagone. Son objectif : soutenir le vaccin de l'IPP et défendre les couleurs françaises dans une compétition scientifique et commerciale aux enjeux considérables. "Quand*

Merck formulera sa demande, confiait-on il y a peu encore au ministère de la santé, nous refuserons en donnant des prétextes." [...] Une juste réponse à l'interdiction faite à l'IPP de commercialiser son vaccin aux Etats-Unis. »

L'article indique que la mise au point du vaccin français a été longue, entachée de conflits internes, et aussi d'accusations d'avoir « pillé » un laboratoire américain. De fait,

« l'IPP, inquiet des conséquences d'un procès en propriété industrielle qu'aurait menacé d'intenter Merck [a] accepté de verser des royalties à son concurrent sur chaque dose vendue. Après mai 1981, M. Jean Weber, ancien directeur de la pharmacie et du médicament, puis le Pr Lacronique, ancien adjoint au directeur général de la santé, quittaient le ministère pour la Sanofi et l'IPP. Dans le même temps, le Pr Gros, directeur de l'Institut Pasteur Fondation, était nommé conseiller auprès du premier ministre. Plus que jamais, le vaccin devenait une affaire nationale. »

L'affaire des mélanges de plasma a été un coup de poignard. L'IPP réfute toutes les accusations, mais l'image du vaccin est ternie, et le préjudice commercial sans doute réel : des clients potentiels ont renoncé à acquérir le vaccin de l'IPP, alors que des négociations sont en cours avec la Chine.

Le 6 juillet, l'Institut Pasteur Fondation, en la personne de son président, le Pr François Jacob, Prix Nobel, publie un communiqué :

« L'Institut Pasteur va avoir 100 ans. Il a l'habitude des critiques. Mais il ne peut admettre les calomnies. On ne peut pas traiter sur le même ton les problèmes touchant à la politique ou au spectacle et ceux qui concernent la santé des être humains. On ne peut, sur la base d'informations fragmentaires, susciter l'inquiétude et le désarroi de l'opinion publique. On ne peut, en questionnant leurs méthodes et leur intégrité, jeter le discrédit sur des instituts et sur la recherche biologique française. On ne peut, en laissant planer un doute non fondé sur la qualité d'un vaccin, ruiner le succès d'une industrie française dont les revenus vont essentiellement à la recherche. Devant la complexité croissante des problèmes soulevés par la santé publique et la recherche scientifique, journalistes et chercheurs doivent coopérer. Les journalistes oublient quelquefois l'ampleur du pouvoir qu'ils détiennent. Ils se doivent de respecter les hommes et les femmes de ce pays et de leur fournir, non pas des titres à scandale, mais une information sérieuse et mesurée ».

Dans *Le Monde*, Jean-Yves Nau commente:

« "Il faut que la presse laisse tomber ce mauvais polar" déclarait en substance il y a quelques jours un scientifique français. Or, si mauvais polar il y a, il est clair aujourd'hui que ses véritables auteurs ne sont pas ceux qui tiennent avec plus ou moins de difficulté la plume que ceux qui aimeraient ne pas le voir écrit » (8/7/83).

Libération rejette ces accusations : l'IPP a été victime de son manque de transparence. Quant aux pouvoirs publics, ils ont renforcé les contrôles sur l'IPP[106],

> *« [tout en] minimisant les choses et en niant totalement les discussions houleuses avec IPP[107] [...] La tactique est la même que celle d'IPP : feindre de croire que la polémique porte sur les rumeurs de transmission du SIDA par le vaccin, pour ne pas évoquer l'essentiel de l'affaire : les légèretés de la gestion d'IPP » (7/7/83).*

Le 13 juillet, *Le Monde* rend compte d'un projet d'actualisation des normes internationales de production du vaccin anti-hépatite B, fixées par l'OMS[108]. Depuis janvier 1983, la France et l'IPP s'opposent aux États-Unis et à Merck, qui tentent de faire de leur technique de production, présentée comme plus rigoureuse, la référence officielle de l'OMS. Jean-Yves Nau note que les mélanges de plasmas auxquels à procédés l'IPP n'améliorent pas sa position. L'OMS se défend et s'explique : deux de ses responsables indiquent dans une interview au *Quotidien du médecin* que seule la réticence de l'IPP à fournir des documents aussi complets et précis que MSD a pu laisser penser que cette dernière firme était favorisée. Dans son commentaire, le journal note que ces responsables fournissent des preuves de leurs dires

> *« en montrant au passage qu'ils connaissent bien les dessous des premières découvertes relatives au vaccin contre l'hépatite, ainsi que leurs tenants et aboutissants juridiques » (18/7/83).*

L'ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

Incertitudes étiologiques autour du SIDA

Le 9 juillet 1983, le *Lancet* publie un article d' *« hypothèses »* sur le SIDA. Pour Levy & Ziegler (1983), le SIDA est lui-même une infection opportuniste : l'agent du SIDA ne déclenche la maladie que chez des personnes dont le statut immunitaire est dégradé par des infections, des drogues, des surcharges antigéniques.

> *« De nombreuses personnes en bonne santé ont déjà été exposée à l'agent du SIDA, soit par des transfusions, ou par contact direct avec des personnes infectées. Leur système immunitaire étant fonctionnel, elles ne développent pas le*

---

106 délivrance d'un visa pour chaque lot de vaccin par le LNS, inspections sur place (Le Monde, 8/7/83).

107 Un communiqué conjoint de la DGS et de la Direction de la Pharmacie et du Médicament accuse la presse de vouloir opposer le secrétariat d'État à la Santé à l'IPP et mettre en contradiction les deux directions (Le Monde, 9/7/83).

108 La norme en cours remonte à 1981. Sa rédaction a été précédée de vifs débats entre les Français, qui jugeait que l'on ne pouvait travailler qu'à partir d'un plasma "pur", et les Américains, qui estimaient que l'on pouvait utiliser un plasma moins "pur" dès le moment où l'on savait le purifier et l'inactiver — ce qui avait conduit l'OMS à laisser à chaque pays le soin de contrôler la sélection des plasmas et les techniques de purification. La mise en cause du sang dans la transmission du SIDA conduit l'OMS à entamer un processus de révision de cette norme.

SIDA. Chez des personnes avec un système légèrement déficient, l'affection peut se manifester par une lymphopénie temporaire [...] Une minorité de ces derniers a ensuite le SIDA, suggérant que les dernières expositions à des agents affectant le système immunitaire peuvent précipiter le syndrome ».

On devrait donc observer, lorsque l'agent du SIDA sera identifié, des anticorps protecteurs chez de nombreux individus ayant été en contact avec lui sans présenter de symptômes.

« Les personnes aux ratios T4/T8 dégradés sont sensibilisées au SIDA et on devrait leur conseiller de modifier leur mode de vie pour permettre la restauration de leur système immunitaire »

Dans une interview au *Quotidien du médecin*, le Pr Gallo estime que ce type d'hypothèse est démobilisante (01/07/83).

Fin août, un article du *JAMA* rend compte de l'état des recherches en cours à Paris et aux NIH sur les rétrovirus[109]. Pour le Dr Klatzmann, du groupe de travail français,

« un rétrovirus, le nôtre[110] ou celui de Gallo, est la cause primaire du SIDA. [...] L'infection par le rétrovirus affecte sélectivement un composant crucial du système immunitaire. Chez la plupart des gens, il faut probablement plusieurs attaques avec le même rétrovirus pour que le système immunitaire soit suffisamment affaibli pour que la victime de ces attaques devienne la proie de toute une série d'affections opportunistes. [...] À la première infection, le dommage peut-être léger. Mais si [la personne] reste dans une situation à haut risque et est infecté une seconde fois, le dommage peut survenir plus vite et être plus important que pour la première infection. [Selon ce modèle], sans exposition initiale au rétrovirus, vous n'avez pas de SIDA, quel que soit votre état immunitaire initial. » (Maurice, 1983).

En septembre 1983, un congrès sur les rétrovirus à Cold Spring Harbor voit le Pr Gallo et le Pr Montagnier s'affronter. Ce dernier présente deux nouveaux isolats de virus, baptisés IDAV-1 et IDAV-2[111], obtenus chez des malades du SIDA, un homosexuel et un hémophile. D'autre part, des anticorps anti-LAV ont été identifiés chez 17,5% des homosexuels bien portants, 63% des malades présentant une lymphadénopathies, mais chez seulement 20% des malades du SIDA. Le Pr Gallo juge les résultats parisiens trop préliminaires ; en particulier, l'appartenance du LAV à la famille des rétrovirus lui paraît mal établie, et le rôle du LAV dans le déclenchement du SIDA paraît à préciser puisque seulement 10% environ des patients

---

109 Il note qu'avec 70 cas de SIDA, la France compte la moitié des cas signalés en Europe *« probablement en raison de la mise en place précoce de la surveillance ».*

110 Le virus identifié à Paris est désormais appelé LAV (Lymphadenopathy Virus).

111 pour Immune Deficiency Associated Virus

atteints de lymphadénopathie évoluent vers le SIDA[112].

Le SIDA et les produits sanguins : données scientifiques, recommandations et décisions

Le 23 juin, le comité ministériel du Conseil de l'Europe adopte une recommandation sur *« la transmission possible du SIDA des donneurs contaminés aux receveurs de sang ou de dérivés sanguins »*. Considérant *« l'ampleur croissante d'un risque nouveau et grave pour la santé, qui pourrait être dû à un agent infectieux transmissible par le sang et les dérivés sanguins »*, et rappelant les mesures générales recommandées pour réduire le risque de maladie transmissible par transfusion sanguine[113], le comité recommande

> *« d'éviter chaque fois que cela est possible l'emploi de préparation de facteurs de coagulation obtenus à partir de vastes pools de plasma [précaution particulièrement importante pour les pays non autosuffisants], d'informer les médecins traitants et les receveurs comme les hémophiles, des risques potentiels de l'hémothérapie [...] et de fournir à tous les donneurs une information sur le SIDA de manière à ce que les donneurs [à risques] s'abstiennent de donner leur sang »*.

Il rappelle aussi la nécessité d'une mise en œuvre de ses recommandations passées sur le traitement de l'hémophilie et la prévention des maladies transmissibles par transfusion sanguine. Une annexe reprend, à titre d'exemple, le dépliant d'information de la Croix Rouge américaine.

Les hémophiles et le congrès de la Fédération mondiale

En juin, le *JAMA* signale qu'une étude des CDC sur 44 hémophiles a fait apparaître que les anomalies du ratio T4/T8 ne touchent que les patients traités avec du facteur VIII, et qu'il y a des corrélations avec les doses reçues, ainsi qu'avec certains lots de concentrés, ceux produits en 1981 paraissant davantage impliqués (Hager, 1983)[114]. La revue rend aussi compte de l'autorisation de commercialiser la DDAVP, hormone qui peut permettre aux hémophiles modérés de ne plus recourir au traitement transfusionnel, et signale que des concentrés traités par la chaleur sont désormais commercialisés par Hyland.

---

112 Aucun compte rendu des discussions n'a été publié. Seytre (1993) fournit les notes de travail d'une participante. Le Quotidien du Medecin du 19 septembre 1983 effectue un compte-rendu et cite le Pr Montagnier : *« D'autre part, le fait pour un sujet d'avoir un de ces virus ne veut pas dire ipso facto qu'il va développer un SIDA »*.

113 *« exposer le receveur à un nombre minimal de dons pour la transfusion d'éléments cellulaires ou de facteurs de coagulation »*, autosuffisance nationale pour la production de facteurs de coagulation avec des donneurs bénévoles, *« éviter l'importation »* de plasma et de produits en provenance des pays ayant des populations à risque et de produits issus dons rémunérés

114 On ne retrouve pas trace d'une publication ultérieure de cette étude sur la base de données Medline.

« Des études ont montré que [ce traitement] inactive le virus de l'hépatite B – et aussi, on le présume, les virus de l'hépatite non-A non-B aussi bien que l'agent supposé du SIDA » (Marwick, 1983a).

Fin juin, le congrès de la Fédération mondiale de l'hémophilie se tient à Stockholm. Des symposiums sont consacrés à la prévention des hépatites virales, aux effets secondaires du traitement et au SIDA[115].

Sur l'hépatite, Tabor (1984) estime que le plus grave problème est celui de la non-A non-B, plus largement transmise par les dérivés sanguins que la B. Même si des travaux récents laissent entrevoir la possibilité de résorption spontanée des atteintes du foie chez les hémophiles, il n'y a pas de retour à un état normal. Gerety (1984a) passe en revue les diverses méthodes d'élimination des virus des concentrés. Les procédés utilisés pour certains dérivés soient ne sont applicables aux facteurs de coagulation ou soit n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, même si Heimburger & al. (1981) paraissent avoir réussi à chauffer le facteur VIII et à inactiver le virus de l'hépatite B. On peut être optimiste pour l'avenir, mais des études sont nécessaires pour faire la preuve de leur efficacité pour l'hépatite non-A non-B ; ces études sont difficiles, en raison notamment de la nécessité de recourir à des chimpanzés pour les mener. Dans une communication sur les techniques de fractionnement, Johnson & al. (1984) indiquent :

« [l'efficacité du chauffage] n'est pas entièrement claire pour l'instant. On espère qu'il élimine ou inactive les virus contaminants. On espère aussi que l'agent [du SIDA] sera inactivé par la chaleur [...] les autres protéines pourraient être aussi dénaturées par le procédé et que cela représente un problème potentiel pour l'avenir. »

S'agissant des effets secondaires de la thérapeutique, le SIDA est une nouvelle menace qui tourment les hémophiles, et les anomalies immunologiques chez les hémophiles ont ajouté à la confusion (Aledort, 1984a) ; le conseiller de la NHF rappelle notamment que la relation entre ces anomalies et l'infection ou la maladie est inconnue, et que parmi les 14 cas de SIDA chez les hémophiles, seuls deux ont reçu des produits du même lot, alors qu'un lot est utilisé en moyenne par 100 patients. Entre 40 et 60% des hémophiles ont des anomalies lymphocytaires ; bien que l'on ait avancé que les cryoprécipités entraîneraient moins fréquemment ces anomalies, de *« récentes données non publiées jettent un doute sur la supériorité des cryoprécipités. »* Parmi les nombreuses questions qui demeurent sans réponse, celles touchant les hémophiles sont l'impact des transfusions répétées (entraînent-elles une immunodépression

---

115 10 communications traitent du SIDA. Toutes les communications du congrès seront publiées en 1984 dans le *Scandinavian Journal of Haematology*. Les citations sont extraites de cette revue ; des éléments de bibliographie et de discussion ont parfois été ajoutés après le colloque pour la publication, mais il n'est pas possible de les identifier tous.

qui favorise l'agent du SIDA ou les infections opportunistes ?), et la signification des anomalies lymphocytaires (*« conduisent-elles invariablement au SIDA, ou la plupart demeurent-elles stables ou régressent-elles avec le temps »*, quels facteurs favorisent l'évolution défavorable ?). D'autre part, une équipe du CDC (Jason & al., 1984) présente la situation du SIDA chez les hémophiles[116].

Cinq communications rapportent des cas d'anomalies lymphocytaires chez des hémophiles. En Suède, une forte proportion des hémophiles adultes traités avec des concentrés américains présente un rapport T4/T8 très dégradé, mais c'est aussi le cas d'hémophiles traités avec des concentrés suédois.

> *« Il est peu probable que les anomalies dans ces derniers cas soient dues [à l'agent inconnu du SIDA] car le SIDA est encore rare en Suède [3 cas déclarés] » (Biberfeld & al., 1984).*

Dans un centre de l'Oregon, plus de 60% des hémophiles étudiés ont un ratio T4/T8 anormal, et la dégradation s'accroît avec l'âge ; en revanche, aucune corrélation n'est établie avec la quantité de produits reçus.

> *« Cela suggère que d'autres causes que la thérapeutique de substitution doivent être recherchées pour expliquer ces anomalies lymphocytaires » (Wolff & al., 1984).*

En Italie, 88% d'un échantillon de jeunes hémophiles traités avec des concentrés présentent un ratio T4/T8 qui, normal en 1982, apparaît fortement dégradé en 1983. Les auteurs s'interrogent sur le fait que la technique de mesure employée a changé, et sur le rôle des hépatites dont une partie des patients sont atteints, pour expliquer cette forte variation[117].

> *« Pour l'instant, l'information disponible ne nous convainc pas de la nécessité de modifier des protocoles thérapeutiques qui ont donné une grande qualité de vie aux jeunes hémophiles majeurs [...] Même si les conséquences d'un ratio T4/T8 inversé sont inconnues, nous pensons qu'il est important de produire des concentrés sans risques viraux par chauffage ou par méthode chimique » (Carnelli & al., 1984a).*

Au Canada, le ratio T4/T8 d'hémophiles traités avec des cryoprécipités est normal, mais la majorité manifeste par ailleurs une déficience de l'immunité cutanée ; le ratio T4/T8 des patients ayant recours aux concentrés est dégradé, plusieurs ont d'ailleurs développé des lymphadénopathies. Jugeant raisonnable de postuler qu'un agent transmissible inconnu est res-

---

116 Le papier publié en 1984 a été complété par rapport à la présentation faite en 1983 (discussions de travaux postérieurs)

117 Une étude annexe est menée avec des concentrés chauffés Hémophil T (mesures immunologiques 7 et 14 jours après injection).

ponsable des anomalies immunologiques observées, les auteurs pensent qu'il reste à voir si on les observe chez les patients intensivement et longtemps traités avec des cryoprécipités[118].

> *« Il a été suggéré que les lymphadénopathies sont un prodrome qui conduit inexorablement au SIDA, mais cela peut ne pas être le cas ; cela pourrait plutôt être une manifestation plus bénigne sur le spectre du SIDA » (Tsoukas & al, 1984a).*

En Pennsylvanie, 60% des adultes et 16% des enfants testés ont des ratios T4/T8 perturbés ; certains ont été traités avec du cryoprécipité ou du PFC. En revanche, ni les conjoints des adultes ni la fratrie des enfants ne présentent de telles perturbations : elles ne sont donc pas dues à la vie familiale ou à une prédisposition génétique (Ragni & al., 1983b).

La Fédération Mondiale de l'Hémophilie adopte à l'unanimité trois recommandations, proposées par son comité médical. Selon la première,

> *« il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve suffisante pour recommander une modification du traitement des hémophiles. C'est pourquoi ce traitement doit être poursuivi avec tous les produits sanguins disponibles, sous la responsabilité et le jugement de chaque médecin ».*

Les autres demandent que des études soient menées, notamment sur les anomalies immunologiques et sur les rapports risques/avantages des différents modes de traitement, et qu'une attention particulière soit apportée à la sélection des donneurs de sang.

Lors d'un congrès sur la thrombose et l'hémostase qui se tient en Suède, des chercheurs de Behring indiquent qu'ils sont capables de stériliser les concentrés de facteur IX et le PPSB par la chaleur, ce qui élimine le virus de l'hépatite B et *« aussi probablement »* le risque de transmission de l'hépatite non-A non-B (Heimburger & al., 1983). Des chercheurs de Hyland confirment que des chimpanzés auxquels sont injectés des concentrés chauffés ne développent pas d'hépatite B ou non-A non-B[119] et concluent :

> *« ces études indiquent que le chauffage pourrait grandement réduire le risque de transmission de l'hépatite alors que l'activité biologique est conservée » (Dolana & al., 1983).*

Quatre communications signalent des anomalies lymphocytaires chez des hémophiles A. White & al. (1983) en observent chez les patients traités avec du facteur VIII, mais pas chez les receveurs de concentrés de facteur IX. Une équipe du CDC compare le statut immunolo-

---

118 Une autre version de cette communication est publiée en octobre 1983 dans une revue canadienne (Tsoukas & al., 1983) : les auteurs précisent que les hémophiles traités avec du cryoprécipités de donneurs bénévoles sont fréquemment contaminés par l'hépatite, ce qui rend nécessaire des études plus approfondies sur les receveurs de ces produits.

119 sauf lorsque de très importantes concentrations de virus sont présentes dans les produits avant chauffage.

gique d'hémophiles A, d'hémodialysés et de patients atteints d'hépatites chroniques actives : les hémophiles présentent beaucoup plus fréquemment des ratios T4/T8 inversés.

> *« En raison de la période d'incubation de 6 à 36 mois, il est trop tôt pour définir la magnitude d'une épidémie potentielle de SIDA chez les hémophiles » (Steir & al., 1983).*

Enfin, un cas de SIDA chez un hémophile autrichien est signalé (Lechner & al., 1983a).

Des anomalies lymphocytaires largement répandues chez les hémophiles

En Australie, 73% des hémophiles traités avec des dérivés nationaux, issus de donneurs bénévoles, présentent des ratios T4/T8 anormaux, alors qu'aucun cas de SIDA n'a été identifié dans ce pays.

> *« On peut supposer que les injections fréquentes de facteur VIII entraîne des perturbations des lymphocytes, mais que ces dernières à elles seules n'évoluent pas en SIDA. Peut-être le SIDA est-il déclenché par l'introduction d'un agent infectieux qui s'ajoute à ces perturbations. Un tel agent peut ne pas être présent dans les dérivés produits par un système de transfusion entièrement bénévole » (Rickard & al., 1983).*

En Grande-Bretagne, où les concentrés importés des États-Unis ont été mis en cause en raison d'un risque supposé supérieur aux produits locaux issus de dons bénévoles, 45% des hémophiles A fréquemment traités avec des concentrés importés ou locaux ont des ratios T4/T8 perturbés[120], contre 6% de ceux traités moins intensivement, et aucun hémophile B. Pour les auteurs, qui appartiennent au centre de traitement de l'hémophilie de Londres :

> *« les différences observées entre les hémophiles A et B paraissent plus probablement causalement liées aux différences dans les méthodes de fractionnement plutôt qu'à la source de plasma, puisqu'aux États-Unis les hémophiles traités avec du facteur IX commercial ont des ratios normaux [...] L'examen [de ces techniques] pourrait être une approche plus profitable pour la résolution des problèmes d'anomalies immunologiques induites par la transfusion que l'attention à la source de plasma. Nos observations suggèrent aussi que les ratios T4/T8 anormaux pourraient avoir de simples causes biochimiques et ne devraient pas nécessairement être considérées comme annonciatrices du SIDA » (Lee & al., 1983).*

En Louisiane, deShazo et al. (1983) observent des ratios T4/T8 dégradés chez des hémophiles A, mais aussi chez les hémophiles B. La dégradation étant particulièrement nette chez ceux qui présentent des lymphadénopathies. Aucune corrélation n'apparaît entre l'intensité du traitement et ces anomalies. Ces résultats *« appuient l'hypothèse »* qu'une infection chronique

---

120 *« seulement l'un d'entre eux a les symptômes cliniques du SIDA »*

par un agent transmissible par le sang est à l'origine de ces anomalies. Ils ont aussi constaté que sur cinq épouses d'hémophiles ayant un ratio T4/T8 inférieur à 1, toutes présentent un déficit en lymphocytes T4.

> *« [Un tel déficit apparaît] comme manifestation précoce du SIDA ; il est donc particulièrement inquiétant. [...] [Les contacts sexuels des hémophiles doivent faire l'objet d'un suivi attentif ».*

En Écosse, des hémophiles traités essentiellement avec des produits locaux depuis deux ans[121] présentent des ratios T4/T8 dégradés, comparables à ceux observés chez les hémophiles américains. Ces résultats *« plaident contre un vecteur spécifique aux produits américains »* (Froebel & al., 1983).

Aux États-Unis : pas de rappel systématique des produits suspects ni de dépistage indirect

Début septembre, sous le titre *« Plasma "contaminé" : pas de rappel automatique »*, le *JAMA* rend compte d'une réunion du Comité consultatif pour les produits sanguins (BPAC) de la FDA qui s'est tenue début juillet, où les autorités fédérales ont décidé qu'elles n'exigeraient pas le rappel systématique de dérivés sanguins produits à partir de plasma issu d'un donneur qui s'avérerait atteint du SIDA après le prélèvement. Alors que la NHF réclamait qu'un tel rappel soit effectué, les producteurs de concentrés ont estimé que cela risquait de mettre en danger l'approvisionnement des hémophiles en concentrés, qui constituent un traitement vital. L'article cite le cas d'un retrait de produit par Hyland, en raison de la découverte chez un donneur de symptômes évocateurs du SIDA, mais dont l'état de santé s'est amélioré, et qui n'est plus considéré comme atteint du SIDA. La position de la NHF[122] a été exprimée par le Dr Aledort. Ce dernier a précisé que l'association s'était aussi inquiétée du maintien de l'approvisionnement en concentrés, mais que la majorité du comité médical avait jugé que l'exigence du retrait servait au mieux les intérêts des hémophiles. A titre personnel, le Dr Aledort a considéré qu'instituer une procédure de retrait est prématuré :

> *« Ce n'est pas le moment. Les avantages des concentrés dépassent largement le risque de SIDA, particulièrement lorsqu'on se rappelle que nous n'avons aucune idée du risque réel d'une simple transfusion, pour ne pas parler des cas où le plasma d'un seul donneur est mélangé avec celui de milliers d'autres. »*

---

121 ayant cependant en grande majorité reçu des concentrés américains à un moment ou à un autre de leur vie, mais généralement pas dans les deux dernières années. Deux sont en outre homosexuels.

122 *« le facteur VIII devrait être rappelé s'il inclut du plasma d'un individu identifié comme ayant le SIDA ou d'un individu qui selon le meilleur jugement médical du producteur a des caractéristiques fortement évocatrices du SIDA »*

Le Dr Evatt, du CDC, a indiqué que les craintes à propos des hémophiles étaient fondées sur la similarité entre le SIDA et l'hépatite B, et a indiqué que 10 des 17 cas d'hémophiles atteints du SIDA étaient morts. Il a signalé que le SIDA était la deuxième cause de mortalité chez les hémophiles. Le vote du comité consultatif a donné un résultat favorable à l'abstention de toute mesure autoritaire (Marwick, 1983b).

Au cours de la réunion, le représentant de la firme Armour a évoqué le scénario du pire. Le fait que les donneurs de plasmaphérèse soient fréquemment prélevés et que les lots de fabrication des concentrés soient très importants pourrait entraîner, en cas d'identification d'un seul donneur à risque, le retrait de 25 millions à 250 millions d'unités. La production annuelle des quatre producteurs de concentrés étant de l'ordre de 800 millions d'unités, quelques rappels suffiraient à diminuer de façon dramatique l'offre en concentrés, sans que l'on soit en outre sûr que le donneur soit effectivement porteur de l'agent éventuel du SIDA, ni que cet agent soit transmissible par le sang (IoM, 1995, p. 149).

Mi-décembre, le Comité consultatif pour les produits sanguins de la FDA examine l'utilité de rechercher, dans les dons du sang, des marqueurs indirects pouvant permettre d'identifier biologiquement les donneurs à risque de SIDA. Des études ont été conduites sur l'anti-HBc[123], la β2microglobuline et d'autres marqueurs. Le responsable de la FDA y est favorable, mais d'autres participants insistent sur sa faible spécificité, qui conduirait à exclure inutilement un grand nombre de donneurs. Les producteurs de concentrés proposent qu'un groupe de travail approfondisse le sujet, ce qui est finalement accepté. Cette proposition avait été préparée la veille par les industriels, à titre de « tactique retardatrice », selon un mémo interne de Cutter[124] (Koch, 1992 ; IoM, 1995).

De nouveaux cas de SIDA, et l'identification d'anticorps anti-HTLV

Fin septembre, une équipe américaine[125] signale que des anticorps contre le HTLV ont été observés dans une proportion notable de sérums d'hémophiles (de 11% en Géorgie à 27% à New York), soit une fréquence supérieure à celle de la population américaine mais aussi de malades dialysés ou de malades affectés d'hépatites chroniques actives. L'anticorps a été détecté dans des sérums prélevés en 1978.

> *« Une association étiologique entre des agents liés à l'HTLV et le SIDA a été suggérée. La présence d'anticorps anti-HTLV chez des hémophiles depuis 1978 soulève la question de savoir pourquoi le SIDA n'a pas encore été détecté chez ces patients. Plusieurs explications sont possibles :*

---

123 au New York Blood Center notamment, où le test évincerait entre 5,5% et 7,7% des donneurs de sang (Krever, 1997)

124 À la suite de la réunion, ce mémo explique que le dépistage de l'anti-Hbc éliminerait près de 15% des donneurs de plasma. Cutter prépare cependant secrètement la mise en œuvre rapide de ce test *« pour obtenir un avantage compétitif sur le marché »*. (in Koch, 1992, p. 73).

1. *Les agents liés à l'HTLV ne provoquent pas le SIDA ;*
2. *Les anticorps mesurés détectent une spécificité présente chez plus d'un agent, y compris un variant du HTLV d'origine ;*
3. *Un virus lié au HTLV pourrait être impliqué mais en lui-même être insuffisant pour déclencher un SIDA clinique ;*
4. *La période de latence chez les hémophiles peut être plus longue que celle jusqu'à présent envisagée ;*
5. *Certains hémophiles peuvent déjà avoir, ou avoir eu, un SIDA infraclinique. »*

« L'importance de la découverte des infections virales analogues à l'HTLV chez des hémophiles et chez des patients atteints ou non de SIDA ou de lymphadénopathie associée au SIDA demeure incertaine [et des études longitudinales de patients sont nécessaires pour préciser le rôle étiologique de l'HTLV] » (Evatt & al., 1983).

En novembre 1983, un cas de SIDA associé à une transfusion sanguine est publié dans *JAMA* : un homme de 53 ans ayant reçu fin 1980 des dérivés labiles lors d'une opération, manifesta à partir de fin 82 les premiers symptômes du SIDA, pour évoluer vers un SIDA clinique (pneumocystose) en mars 1983. Les transfusions sont le seul facteur de risque identifié.

« Cependant, que ce syndrome puisse être acquis par la transfusion de sang ou de dérivés sanguins n'est pas certain. Nous pensons que notre rapport constitue un argument en faveur de ce mode possible de transmission. Les implications de cette éventualité en termes de santé publique sont écrasantes, et réclament une analyse prudente ».

Les donneurs impliqués dans les produits reçus par le malade sont en cours d'examen par le CDC (Jett & al., 1983).

Un cas de SIDA mortel chez un hémophile est décrit en Grande Bretagne. Le patient a présenté des symptômes ultérieurement identifiés comme signes cliniques du SIDA quelques semaines après une opération fin 1981 au cours de laquelle il reçut plus de 48 000 UI de concentrés américains ; il s'agissait de sa première exposition à des produits importés.

« Il semble très probable que le développement du SIDA (et d'hépatites B et non-A non-B) ait été lié à ces injections. Ce cas offre une nouvelle preuve d'un lien entre exposition aux produits sanguins et SIDA. » (Daly & Scott, 1983).

---

125 composée de membres du CDC et du Pr Essex, de Harvard, qui collabore avec le Pr Gallo.

Un autre cas de SIDA chez un hémophile est signalé en RFA, le patient étant décédé en 1982 (L'Age-Stehr & al., 1983)[126].

Fin novembre, un comité consultatif ad-hoc de l'OMS publie un mémorandum relatif au SIDA, indiquant notamment que *« l'étiologie du SIDA est inconnue »*, les données épidémiologiques favorisant cependant l'hypothèse d'un virus[127]. Au titre des mesures préventives concernant le sang et les produits sanguins, le comité recommande l'information et la sélection des donneurs et le recours éventuel, en fonction des données locales[128], au dépistage de marqueurs non spécifiques. S'agissant des dérivés plasmatiques, il suggère de limiter la taille des pools et de mettre en place de programmes de dons dirigés pour les hémophiles légers. Il demande aussi que les hémophiles et leurs médecins soient informés des risques potentiels des concentrés de facteur VIII et IX, *« y compris des risques de SIDA »* (OMS, 1984).

La situation à la fin de l'année aux États-Unis et en Grande-Bretagne

Début décembre, 21 cas de SIDA chez des hémophiles américains, dont 2 hémophiles B ont été signalés au CDC (MMWR, 2/12/83).

Lors du congrès de l'AABB, Morse & al. (1983) signalent un ratio T4/T8 inversé chez 65% des hémophiles A sévères, indépendamment de la source de plasma ou des volumes injectés ; Snyder & al. (1983) ont constaté des perturbations fonctionnelles de l'immunité lymphocytaire des hémophiles ayant un ratio T4/T8 perturbé.

Au congrès de la Société américaine d'hématologie, de nombreux papiers relatifs au SIDA sont présentés ; une douzaine traitent d'anomalies immunologiques chez les hémophiles.

La fréquence des perturbations des ratios T4/T8 est confirmée chez les hémophiles de plusieurs régions des États-Unis (Rogers & al., 1983 ; Hoots & al., 1983 ; Lake-Lewin & al., 1983), certains notant une corrélation avec l'intensité du traitement, d'autres non. Plusieurs auteurs qui constatent ces anomalies estiment qu'elles sont dues à l'exposition chronique à des produits sanguins (Kaplan & al., 1983) ou à des infections répétées par des virus tels que le CMV ou le virus d'Epstein-Barr (Goldsmith & al., 1983b ; Brettler & al., 1983 ; dont Levive). Kerman & al. (1983) notent que les hémophiles présentant ces anomalies n'ont pas de problèmes d'infection, et qu'elles *« peuvent représenter une immunodépression apparente »*. Weiss (1983) rappelle que de nombreuses perturbations immunologiques non spécifiques sont

---

126 Ce patient est décédé en mai 1982, d'une affection opportuniste (leucoencéphalopathie multifocale). Selon Koch (1992), il était traité par le centre d'hémophilie de Bonn ; la reconnaissance et le signalement de ce cas aurait été volontairement retardée par les responsables du centre.

127 Le Pr Montagnier, le Dr Leibowitch, le Pr Seligmann, ainsi que plusieurs membres des CDC (dont J. Curran et D. Francis) font partie de ce comité.

128 de façon à prendre en considération aussi bien l'efficacité du test que son impact sur la disponibilité des dérivés sanguins et la perte potentielle de donneurs

fréquentes chez les hémophiles, *« et qu'il faut faire preuve de prudence avant d'attribuer de telles anomalies non spécifiques au SIDA. »*

Poon & al. (1983b) notent que les anomalies lymphocytaires, fréquentes en cas d'emploi des concentrés, persistent et s'accentuent dans certains cas. Gill & al. (1983 ; dont Menitove) ayant effectué des mesures répétées dans le temps ont constaté une dégradation du statut des hémophiles suivis : les ratios initialement normaux deviennent perturbés, et les anomalies modérées s'aggravent, particulièrement chez les utilisateurs de concentrés. Andes & al. (1983) rapportent l'apparition de lymphadénopathies généralisées chez plus de 20% d'un échantillon de 144 hémophiles (dont 2 hémophiles B) suivis sur 18 mois.

Une étude rétrospective sur la période 1975-1982 fait apparaître que les hémophiles A gros utilisateurs de concentrés de facteur VIII ont vu le nombre de leurs lymphocytes diminuer significativement à partir de 1978.

> *« Quoique la valeur prédictive de ces résultats sur le développement d'un SIDA soit incertaine, ces données peuvent suggérer la possibilité d'anomalies induites du système immunitaire liées à l'usage de certains dérivés du plasma » (McKinney & al., 1983 ; dont White et Evatt).*

Le virus HTLV a été isolé chez deux hémophiles atteints du SIDA (Ramsey & al., 1983) ainsi que chez des patients atteints de lymphadénopathies généralisées (Poiesz & al, 1983); ces derniers observent des anticorps contre le HTLV chez 86% d'un échantillon de 57 personnes atteintes de ces lymphadénopathies.

Des anomalies lymphocytaires sont aussi observées chez des patients atteints de la drépanocytose, fréquemment transfusés avec des concentrés de globules rouges (Luban & al., 1983b ; Kaplan & al., 1983). Enfin, deux communications signalent 10 cas de lymphadénopathies généralisées chez des prisonniers new-yorkais, fortement évocatrices d'un prodrome du SIDA (Han & al., 1983a, 1983b)

Une communication porte sur les hépatites : l'hépatite chronique ayant été la seconde cause de mortalité chez les hémophiles américains de 1978 à 1982, Spero & al. (1983 ; dont Lewis et Ragni) ont mené une enquête, comportant sur des hémophiles ayant eu des ALT régulièrement perturbées. 39% des biopsies font apparaître des hépatites chroniques actives, et 6% des cirrhoses. Sur 7 patients ayant subi deux biopsies, deux ont vu l'hépatite active s'améliorer et devenir persistante, mais 4 ont évolué vers la cirrhose. *« Les maladies chroniques du foie, en plus du SIDA, demeurent une menace significative, si moins dramatique, pour la population hémophile »*

En Grande Bretagne, un éditorial du Dr Jones constate :

> *« Les hémophiles, leurs familles et leurs médecins sont effrayées par le déluge de spéculations sur les effets secondaires indirects du traitement transfusionnel »*

et particulièrement le risque de contracter le SIDA et celui de développer une hépatite et une maladie chronique du foie. Il rappelle que sur 20 000 hémophiles A américains, 17 cas de SIDA, dont 10 mortels, ont été observés, dont deux avaient un autre facteur de risque. S'agissant de l'hépatite, des proportions très importantes d'hémophiles ont des fonctions hépatiques perturbées, et même des hémophiles traités avec des concentrés nationaux issus de dons entièrement bénévoles développent une hépatite après la première injection. Cependant,

> *« en dépit de ces sombres données, la mortalité liée aux maladies du foie demeure faible, et seuls deux hémophiles sont morts d'hépatite entre 1974 et 1980 »,*

ce qui laisse penser que les hépatites chroniques sont plus souvent persistantes qu'actives. Le Dr Jones note que les producteurs de concentrés commerciaux américains ont réagi rapidement et de façon responsable en excluant les donneurs à risque, mais qu'en l'absence de marqueurs spécifiques du SIDA ou de l'hépatite non-A non-B, cette mesure ne garantit pas la sécurité des produits.

> *« Des études chez l'animal suggèrent que le chauffage pourrait réduire le risque de transmission de l'hépatite non-A non-B, et les producteurs de concentrés sont sur le point de lancer des produits chauffés, bien que cela puisse doubler le coût du traitement sur le marché britannique. [...] La protection n'est pas absolue : au moins 6 patients d'un groupe test ont développé des anomalies enzymatiques après transfusion. Il n'y a aucune preuve qu'aucun produit, commercial ou bénévole, est exempt du risque de transmission du SIDA. [Les hémophiles B ne font pas de SIDA, ce qui est peut-être lié au mode de production du facteur IX.] Peut-être ce que nous voyons chez les hémophiles est un désordre entièrement différent de celui observé chez les homosexuels, du à des stimulations antigéniques répétées pendant des années plutôt qu'à un agent transmissible. »*

Il rappelle que l'espérance de vie des hémophiles est désormais normale en Grande Bretagne, et que cet accroissement et l'amélioration de leur qualité de vie *« sont entièrement dus à la généralisation des concentrés »* et à l'approche multidisciplinaire de leur thérapeutique. Si certains centres ont d'abord réduit les opérations chirurgicales,

> *« la plupart sont revenus à leurs programmes initiaux, et dans le monde l'opinion dominante est que le risque hémorragique et ses complications est de loin supérieur au risque de développer le SIDA ou une hépatite chronique. Pour l'instant cependant, il paraît raisonnable de traiter les très jeunes hémophiles sévères avec des cryoprécipités plutôt qu'avec des concentrés » (Jones, 1983).*

Fin 1983, la firme Genetics Institute, filiale du groupe Baxter Travenol, dont une autre filiale, Hyland, produit des concentrés antihémophiliques, annonce avoir réussi à isoler une partie significative du gène du facteur VIII (*IB/PN*, 12/84), et pense pouvoir réussir à produire du facteur VIII par génie génétique dès juillet 1984, la mise sur le marché ne devant toutefois pas intervenir avant 5 ans.

> *« La possession de ce gène est convoitée par de nombreuses compagnies [...] Procurer un facteur VIII moins cher et purifié serait une économie considérable pour les hémophiles et une sécurité à l'égard des maladies transmissibles comme l'hépatite ou le SIDA »*

rapporte le *JAMA*[129]. Baxter a également engagé des recherches pour le développement d'une albumine obtenue par génie génétique.

LES PERCEPTIONS FRANÇAISES

Les informations diffusées par la presse

Au début de l'été, la presse française publie plusieurs articles sur les *« peurs irrationnelles et la panique injustifiée »* qui, selon les termes du secrétaire américain à la Santé Margaret Heckler, ont saisi les États-Unis.

> *« Beaucoup d'Américains sont persuadés que le SIDA se transmet par transfusion sanguine, alors que l'unique victime a été un nourrisson de San Francisco. Des patients demandent le report d'opérations qu'ils devaient subir ou réclament de fournir leur propre sang. Le bruit a couru que les prises de sang elles-mêmes favorisaient la contamination. Résultat : les dons recueillis par la Croix-Rouge ont diminué d'un sixième, [ce qui conduit Margaret Heckler à donner son sang devant la télévision pour rassurer la population] » (Le Monde, 9/7/83).*

Ces articles indiquent aussi que le SIDA entraîne à la fois une résurgence des attaques contre la communauté homosexuelle, et une certaine diminution des pratiques à risques de ses membres.

Le 20 juillet, sous le titre *« Enfin une hypothèse rassurante »*, le Dr Escoffier Lambiotte, responsable de la rubrique médicale du *Monde*, rend compte de l'article de Levy & Ziegler (1983),

> *« Seuls les individus souffrant d'une défaillance immunitaire due à des atteintes préalables multiples et répétées par des facteurs s'attaquant aux défenses immunitaires courent le risque de présenter le SIDA [alors que] les individus mis au contact de son agent infectieux [encore hypothétique] le combattent aisément dès lors que leurs défenses naturelles sont intactes [...] Autrement dit, le SIDA se ca-*

---

129 Cité par la revue de l'ADTS (n°32)

ractériserait d'abord par des infections multiples, banales chez le commun des mortels, mais qui revêtent un aspect catastrophique chez ceux dont le style de vie a détruit le système immunitair. »

Notant que *« la compétence particulière des auteurs [...] donne à leur thèse une importance certaine »*, l'auteur estime que cette hypothèse fait souffler un *« vent d'optimisme et de confiance »* en écartant le spectre d'une épidémie hautement contagieuse de SIDA, qui n'est à redouter que chez des groupes à risques *« qui peuvent bénéficier de thérapeutiques et de conseils préventifs concernant leur mode d'existence »*.

Pour le *Quotidien du médecin* :

« Cette hypothèse n'est ni nouvelle, ni rassurante. [...] Elle n'est rassurante que dans la mesure où une grande partie de la presse a fait semblant de considérer comme admise la thèse de l'agent transmissible, ce qui a incontestablement provoqué la panique aux États-Unis. Enfin, elle n'est rassurante que dans un certain sens : si en effet elle laisse supposer que les populations non immunodéprimées sont a priori peu menacées par des transfusions ou des vaccins (ce qui soulagerait beaucoup de monde), elle serait franchement désespérante pour les populations à risques, qui devraient voir dans le SIDA un prix obligatoire payé à leur style de vie. [...] Il serait peut-être temps que beaucoup de scientifiques aient le courage d'affirmer clairement : Nous savons que nous ne savons pas. Car si l'incertitude est inquiétante, elle l'est peut-être moins que la multiplication et la contradiction de fausses certitudes » (20/07/83).

Cité quelques jours plus tard par un autre article du *Quotidien du médecin*, le Dr Rozenbaum, du groupe de travail sur le SIDA, estime que l'hypothèse des stimulations antigéniques n'est pas dénuée d'intérêt, mais n'explique pas tout : certains malades du SIDA n'ont pas de marqueurs d'autres maladies, et tous les immunodéprimés ne développent pas un SIDA. Mais il juge qu'il est grand temps de dire que le SIDA n'est pas aussi contagieux que le public le croit (25/07/83).

Une synthèse de la *Recherche* consacré au SIDA signale en titre que *« la maladie des homosexuels n'existe plus »*.

« Mais la découverte que la maladie est transmissible par le sang et ses dérivés pose désormais un problème majeur de santé publique, ne serait-ce qu'au niveau des banques de sang ».

Signalant l'implication éventuelle du HTLV ou du virus isolé par l'équipe du Pr Montagnier, l'article considère qu'il existe *« un risque important pour que soit contaminé du sang utilisé directement en transfusion ou pour la préparation de certains dérivés sanguins »* (Courteaux, 1983).

Dans le *Quotidien du médecin*, AM Casteret signale que la néoptérine, substance produite par les globules blancs paraît augmentée chez les malades du SIDA, et que des recherches sont en cours pour évaluer si elle pourrait constituer un marqueur indirect. Dans ce cas, une des premières applications *« serait de permettre la sélection biologique des donneurs dans les centres de transfusion sanguine »* (2/8/83).

Rendant compte de la publication aux États-Unis d'un petit guide sur le SIDA destiné aux homosexuels et comportant des conseils pour diminuer les pratiques sexuelles à risque, le *Monde* indique qu'en France, *« les pouvoirs publics, sans doute par crainte de heurter le lobby homosexuel, n'ont encore donné aucune information sur le sujet, et les scientifiques hésitent à prendre position »*. Il cite notamment une interview du président de l'Association des médecins gais :

> *« " le nombre des rapports homosexuels n'a rien à voir avec le risque d'attraper le SIDA. [...] C'est l'homosexualité qui est en jeu, pas à cause de la maladie mais à cause de ceux qui risquent de la tuer dans son existence même. Il ne faut pas se laisser culpabiliser par la grande presse, ni par les autres, ni par soi même" »* *(18/09/83).*

En novembre, l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe *« s'inquiète du manque de rigueur de l'information diffusée au sujet du SIDA par certains médias à la seule recherche du sensationnalisme »* et *« souligne que de telles campagnes tendant à provoquer une réaction de rejet à l'encontre des homosexuels »*. Elle demande également que les questionnaires ou notices sur le SIDA soient rédigées de façon à *« éviter toute atteinte directe ou indirecte à l'autonomie privée »* et regrette que le comité des ministres ait utilisé, en annexe de la recommandation de juin, un dépliant de la Croix-Rouge américaine *« non conforme à la situation européenne »* (*Quotidien du médecin*, 24/11/83).

Le système transfusionnel

Le premier cas de SIDA chez un hémophile français

Courant juillet 1983, le BEH signale qu'on compte désormais 70 cas de SIDA en France, dont un hémophile. Cette information est rapportée par le Monde du 31 juillet, ce qui conduit l'AFH à s'informer auprès de la DGS : *« jusqu'à présent, les informations officielles qui nous avaient été communiquées nous permettaient de dire qu'aucun hémophile n'avait été atteint par le SIDA en France. »*. Croyant savoir que cet hémophile *« ne serait pas français, mais d'origine haïtienne »*, l'AFH souhaite en avoir confirmation.

Il s'agit de l'hémophile B de 13 ans dont le tableau clinique était, en juin, présenté comme le plus inquiétant. C'est dans des prélèvements effectués sur lui puis sur son frère, en bonne santé (tous deux étant suivis à l'hôpital Necker dans le service du Dr Gazengel) que l'équipe

du Pr Montagnier a isolé un rétrovirus proche de celui identifié au printemps, qui a été baptisé IDAV-2[130]. Les deux frères ont certainement été contaminés avant 1981, car des sérums prélevés depuis cette date contiennent déjà des anticorps contre le rétrovirus. Une recherche sur les produits reçus par ces hémophiles fait apparaître qu'ils n'ont reçu que du PPSB français, à l'exception d'une injection de produits commerciaux en avril 1980, lors d'un séjour en Autriche. Le Pr Soulier en est averti et le signalera à la société Immuno en septembre.

Le 29 août 1983, dans un courrier au directeur général de l'Inserm réclamant des crédits de recherche, le Pr Montagnier indique :

> *« Des résultats récents, non encore publiés, indiquent qu'un jeune hémophile atteint de SIDA est infecté [par le virus mis en évidence au début de l'année], sa contamination la plus probable venant des concentrés antihémophiliques qu'il reçoit régulièrement. [...] Bien que la preuve formelle que ce virus soit impliqué dans le SIDA ne puisse encore être apportée, les données encore fragmentaires [...] m'autorisent à considérer ce virus comme potentiellement dangereux pour l'homme et à alerter les autorités sur l'intérêt qu'il y aurait à développer très vite des moyens de diagnostic et de prévention contre la dissémination de ce virus » (Massenet, 1992, Annexe 2).*

Retours sur les débats de l'assemblée générale de l'AFH

Le numéro de septembre de la revue de l'AFH publie la recommandation de la FMH ainsi qu'un bref compte rendu du congrès par le Pr Larrieu[131]. Sous le titre *« Devait-on envisager de modifier le traitement des hémophiles ? »*, l'éditorial rappelle :

> *« [la presse a suscité de vives inquiétudes chez les hémophiles] à partir du moment où il a été avancé que quelques hémophiles auraient été frappés par le SIDA. On s'est même demandé si leur contamination n'avait pas été provoquée par des perfusions de produits sanguins obtenus en fractionnant le plasma de certaines catégories de donneurs de sang [...] La première recommandation du congrès de Stockholm justifie avec éclat la motion votée le 5 juin précédant par l'AFH, qui a anticipé sur le texte de Stockholm »,*

motion dont le texte est également publié[132].

L'AFH transmet au ministère une copie de cette résolution ; elle s'indigne aussi d'un passage du rapport d'activité du CNTS.

---

130 Cette découverte, présentée à la réunion de Cold Spring Harbor, sera publiée début avril 1984 (Vilmer & al., 1984 ; dont Gazengel).

131 elle indique que 21 cas de SIDA chez les hémophiles ont été signalés, dont un seul en Europe, ainsi qu'une certaine fréquence d'anomalies immunologiques, sans qu'une corrélation puisse être établie avec le matériel transfusé (cryoprécipité ou concentré).

132 Annonçant la prochaine publication du compte-rendu de l'assemblée générale, la revue indique *« vous verrez qu'au thème de la prophylaxie s'est ajouté celui dont on parle beaucoup (trop !) : le SIDA »*.

«[Le Pr Soulier écrit :] " En 1982, en dépit du rôle freinateur de l'exclusivité des importations par le CNTS, des fractions coagulantes ont du être importées pour 45 millions de francs [...] Il est possible qu'en 1983, nous observions un ralentissement de ces demandes, ne serait-ce qu'en raison d'une nouvelle affection transmissible, le SIDA, qui est susceptible de freiner l'ardeur des hémophiles et de leurs médecins et de réduire dans une certaine mesure les traitements prophylactiques systématiques qui participent au coût considérable de l'hémophilie. C'est en effet, pour ne parler que du seul CNTS, plus de 100 millions de francs qui ont été dépensés en 1982 pour traiter environ 3 000 malades parmi les 4 à 5 000 hémophiles existants en France". Il est facile d'imaginer les commentaires que va susciter cette appréciation sur les mérites attribués au SIDA pour la diminution de la consommation des produits antihémophiliques » (ALM).

Ce même mois, la *Gazette de la Transfusion* publie un compte rendu du comité médical et de l'assemblée générale de l'AFH par deux hématologues de Toulouse. S'agissant du traitement prophylactique, les auteurs estiment que certaines conséquences font réfléchir les transfuseurs et les économistes : majoration possible de maladies transmissibles, consommation accrue (25 millions d'unités par an pour appliquer ce traitement aux 500 hémophiles majeurs de 1 à 20 ans, et coût associé.

« Le problème primordial, et non résolu à l'heure actuelle reste à notre avis l'induction par ces perfusions répétées de modifications de la réponse immunitaire, puisque diverses études [...] révèlent [...] avec une fréquence non négligeable [...] une perturbation du rapport T4/T8, anomalies apparaissant corrélées avec la quantité de facteur coagulant injecté ».

S'agissant de l'assemblée générale :

« l'accueil favorable réservé au traitement prophylactique est tempéré par le regret de ne pouvoir l'appliquer dans l'immédiat à tous les hémophiles, par l'incertitude de son innocuité s'il peut favoriser l'apparition de désordres immunologiques auxquels les hémophiles sont actuellement très sensibilisés, et par la hantise de manquer de produits sanguins avec la conjonction d'un accroissement des besoins et une restriction des importations de produits étrangers accusés de transmettre plus fréquemment le SIDA ».

Les hématologues critiquent alors les demandes de concentrés *« pour une simple hémarthrose, sous prétexte que la perfusion est moins longue ou que le conditionnement est moins encombrant dans les bagages en vacances »* et opposent *« l'esprit critique et le bon sens »* des Belges qui sont autosuffisants sans recourir aux concentrés, comme l'a indiqué un participant à l'assemblée générale (Bierme & Caranobe, 1983).

Le même numéro de la *Gazette* présente d'ailleurs l'organisation belge, qui produit 16 millions d'unités, soit environ 32 000 UI par hémophile et par an, à 95% sous forme de cryolyo-

philisés issus de pools de 500 à 1 000 cryos. Les porteurs d'inhibiteurs sont traités par des cryos desséchés d'activité élevée. Le plasma provient de donneurs bénévoles, et pour 50% de plasmaphérèses. Parmi les problèmes rencontrés, le Dr Masure indique

> *« la pression de certains producteurs ou centres étrangers, recommandant l'emploi de produits plus concentrés ou plus purifiés*[133] *[auquel il est répondu par] l'information des thérapeutes et des hémophiles quand aux implications médicales, éthiques et économiques de [la politique belge] en étroite collaboration avec l'Association des hémophiles ».*

Le CTS de Besançon rend compte de la modification de sa politique de production : basculement du PFC vers le PDC et production de cryoprécipité destiné à la production de concentrés de facteur VIII par le centre de fractionnement de Strasbourg. Tout en ironisant sur les *« conclusions de telle et telle commission ou les recommandations de tel ou tel organisme »*, il souhaite démontrer la possibilité et l'intérêt de ce changement, recommandé par la circulaire du 20 juin ; il précise que cette politique nécessite de nombreuses manipulations, des équipements lourds et du personnel compétent. Les chiffres publiés font apparaître que Strasbourg n'est pas en mesure de traiter plus de 27% du « cryobrut » que lui envoie le CTS de Besançon. L'excédent est stocké dans l'attente d'une augmentation de la capacité de production.

La *Gazette* reproduit également deux articles américains relatifs au refus réitéré des organismes de transfusion de répondre à la demande croissante des patients pour des transfusions dirigées et à un conflit opposant les associations d'homosexuels au CDC sur l'usage qui sera fait d'informations relatives au comportement sexuel et à l'usage de drogues.

Début octobre, le *Quotidien du médecin* signale le décès d'un hémophile britannique atteint du SIDA, et indique que l'association des hémophiles incrimine les concentrés américains.

> *« Cependant, l'association demande à ses membres de continuer à utiliser le facteur VIII car les risques du SIDA sont minimes par rapport à ceux d'hémorragies non traitées » (5/10/83).*

La mise en place d'une instance informelle de coordination Transfusion-Hémophiles et le lancement d'études cliniques.

En juillet, le Dr Garretta a constitué un groupe de travail informel regroupant responsables des centres de transfusion, médecins d'hémophiles et responsables de l'AFH. Il doit permettre d'envisager de façon concertée les moyens de répondre aux attentes des hémophiles en matière de produits thérapeutiques et améliorer l'autosuffisance nationale en ce domaine. La

---

133 Les produits étrangers, considérablement plus coûteux, ne sont pas remboursés par la sécurité sociale belge, ainsi que l'indiquait au congrès de Bonn de 1980 le vice-président de la Société belge des hémophiles.

constitution d'un tel groupe correspond à une ancienne revendication de l'AFH, qui l'annonce avec satisfaction dans sa revue.

Y siègent des responsables des deux principaux producteurs de concentrés du réseau, le Dr Garretta, le Dr Allain et le Pr Goudemand, ainsi que le Pr Ducos et le Dr Chassaigne. L'AFH est représentée par A. Leroux et F. Graeve. Les spécialistes de l'hémophilie sont le Pr Larrieu (hôpital Bicêtre) et les Drs Sultan (Cochin), Gazengel (Necker), Bosser (internat de Saint Alban Leysse). La FFDSB est représentée par son président, M. Caissial.

L'objectif est de rapprocher progressivement la production du réseau de la structure de consommation souhaitée par les hémophiles, et de doubler la production de concentrés pour permettre de passer d'une consommation de 20 000 UI/hémophile, traités pour 50% par des concentrés à 50 000 UI, traités à 70% par des concentrés.

En octobre, dans le cadre de ce groupe de coordination, un sous-groupe de médecins d'hémophiles est constitué afin de concevoir et de mener des études cliniques destinées à évaluer les différents produits thérapeutiques disponibles ; en particulier, il devra comparer l'efficacité des produits français et des produits importés. Le Dr Allain y représente le CNTS, sa coordination étant assurée par le Dr Larrieu[134]. Il met à l'étude un protocole de comparaison des produits destinés aux hémophiles avec inhibiteurs, ainsi qu'une évaluation du concentré de facteur VIII chauffé[135].

Par ailleurs, dans le cadre d'un programme de recherche multidisciplinaire de recherche sur le SIDA, le Dr Allain a défini en juin un projet *« d'étude prospective du SIDA chez des sujets polytransfusés en particulier les hémophiles »*, visant à établir si le SIDA est transmissible par les dérivés sanguins, et lesquels, si l'origine du plasma (français, européen, américain) joue un rôle, si la fréquence des injections est impliquée dans le développement des anomalies biologiques liées au SIDA et si ces anomalies, détectées chez certains hémophiles, annoncent un SIDA clinique.

Ce projet qui reçoit une subvention du ministère de l'Industrie et de la recherche en septembre 1983, comporte l'examen de plus de 400 malades polytansfusés (hémophiles et thalassémiques), qui seront suivis sur une période de 12 à 24 mois. Il regroupe des immunologistes, des membres de l'équipe française de recherche sur le SIDA et des médecins d'hémophiles,

---

134 Nous parlerons désormais de sous-groupe d'experts cliniciens à propos de ce groupe, qui comprend, outre le Dr Allain et le Pr Larrieu, les Drs Sultan, Gazengel, Bosser, Verroust (internat de la Queue lèz Yvelines), et Parquet-Gernez (Lille).

135 *« Diverses firmes font savoir que ces produits sont déjà (Travenol [Hyland], Behring) ou seront bientôt disponible (Immuno, Biotest, Kabi, Armour). Les dossiers cliniques et biologiques sont disparates. Par ailleurs, de développements sont en cours au niveau national. Le groupe d'experts cliniciens devrait trouver ici l'application immédiate de son rôle »* (in OBJ, 1999).

parmi lesquels le Pr Larrieu, le Dr Gazengel, le Dr Bosser, le Dr Verroust[136]. Le Dr Sultan n'en fait pas partie.

Les perceptions à la fin de l'année

Le réseau transfusionnel

À la fin de l'été, le CTS de Versailles achève l'analyse des dons recueillis lors de la collecte de mars à la prison de Bois d'Arcy (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 134). Il constate une prévalence de 3,3% de l'HBsAg et de 31,5% de l'anti-HBc, ainsi qu'une élévation de la β2microglobuline dans 3,7% des dons. Jugeant que la population carcérale présente un risque élevé de transmission d'agents infectieux, il décide de suspendre ses collectes en prison[137].

En novembre, le Pr Soulier publie un éditorial consacré au SIDA dans la revue de la SNTS[138]. Il rappelle le *« vent de panique [...] amplifié par les médias »* que cette maladie *« aussi grave que mal caractérisée »* a suscité aux États-Unis tant chez les hémophiles que chez les homosexuels.

> *« [Leurs associations craignent] à la fois la maladie, mais aussi que le SIDA constitue un prétexte qui soit utilisés contre eux : les hémophiles sont ambivalents, ils craignent d'être contaminés, mais plus encore d'être sous-traités [et les homosexuels se méfient des croisades moralistes contre l'homosexualité]. Les médecins [...] doivent résister à ces pressions irrationnelles et contradictoires, il leur faut conserver une approche scientifique devant ce nouveau risque transfusionnel. »*

Résumant l'état des connaissances, il explique notamment qu'il s'agit d'une affection transmissible

> *« essentiellement de façon vénérienne, mais [qui] serait susceptible d'être transmise par la seringue (drogués) et par certains dérivés sanguins, après une longue incubation, allant de 6 mois à 2 ans, ce qui suggère l'intervention d'un virus à développement lent ou de contaminations réitérées. »*

Il n'y a aucune certitude sur la nature de l'agent en cause, seulement des présomptions en faveur d'un rétrovirus atteignant les lymphocytes T. Le Pr Soulier mentionne les travaux de Gallo et de Montagnier ; le CNTS s'étant associé à ce dernier pour la détection d'anticorps anti-HTLV et anti-LAV chez les donneurs à risques.

L'impact de la maladie sur la transfusion concerne les donneurs à risque et les receveurs à risque. S'agissant des premiers, l'interrogatoire est le seul moyen de les détecter en l'absence

---

136 Nous parlerons désormais de groupe MIR ou d'études MIR à propos de ce groupe et des études qu'il mène.

137 Le Dr Saint-Paul, directeur du CTS de Versailles, est membre de la CCTS. Les résultats de son étude seront présentés à la SNTS en février 1984 (Noël & al., 1984).

138 Ce numéro publie également le rapport présenté à la CCTS le 9 juin.

de marqueurs spécifiques. Les homosexuels à partenaires multiples, principal groupe à risques, *« représentent un pourcentage semble-t-il beaucoup plus faible des donneurs français bénévoles que des donneurs américains »*. Le dépistage expérimental du CNTS a fait apparaître, sur 7 235 questionnaires, 3 refus de réponse, 28 cas d'homosexuels à partenaires multiples et 8 cas d'usage de drogues injectables.

> *« Cette proportion de 0,4% de donneurs à risque est faible, sans être négligeable, aussi notre devoir est-il, [comme pour l'hépatite B ou le paludisme] de les exclure. [...] Notre décision a été prise au 1er juillet de réserver dorénavant le questionnaire existant aux donneurs porteurs d'antigène HBs d'une part, et aux donneurs de globules pour immunisation d'autre part. »*

Pour les autres dons, le CNTS remet désormais une notice succincte, qui mentionne les homosexuels à partenaires multiples et l'injection de drogues comme catégories à risques. C'est lors de l'interrogatoire que les séjours à Haïti ou au Zaïre sont évoqués.

> *« Ces dispositions rentrent dans le cadre des recommandations de la circulaire du 20 juin, qui laisse une grande latitude aux ETS dans la façon concrète de détecter les sujets à risques en fonction des donneurs et des receveurs et de la géographie des collectes »*[139].

S'agissant des receveurs à risques, le Pr Soulier traite d'abord des produits labiles :

> *« la tendance à généraliser le risque à tous les receveurs de sang et de produits sanguins est née de la découverte de cas de SIDA chez les hémophiles. Généralisation naturellement tout à fait abusive, puisque la maladie a été détectée dès 1979 et que plus de 20 millions de sujets ont reçu aux USA et en Europe chaque année du sang total ou des globules rouges, alors qu'un seul cas de SIDA post transfusionnel a été observé aux États-Unis*[140] *[...] Cela signifie que le risque est infime sans être totalement nul. »*

Quant aux dérivés stables, *« les seuls produits incriminés à l'heure actuelle sont les concentrés de facteur VIII »*. Le Pr Soulier rappelle la substance des recommandations de la WFH.

> *« Des études faites tant aux USA qu'en Hollande indiquaient par ailleurs que des anomalies immunologiques s'observaient préférentiellement plutôt avec des concentrés d'origine commerciale et non avec des cryoprécipités provenant de donneurs bénévoles, suggérant que la source des produits sanguins constituait une des données intervenant dans le risque. Mais il est nécessaire de prendre également en considération les quantités de fractions injectées. De toutes façons, il est trop tôt pour conclure, car les séries d'hémophiles traités strictement avec des*

---

139 Le Pr Soulier note le cas particulier des Antilles françaises, où la proportion de donneurs ayant des anticorps anti-HTLV est élevée (10 cas sur 184 ; *« mais toute déduction sur les risques de SIDA aux Antilles françaises, où aucun cas n'a été signalé, serait prématurée »*.

140 Le Pr Soulier cite le cas du nouveau né.

[produits issus de dons bénévoles] sont restreintes et que le rapport T4/T8 n'a rien de spécifique et que ces variations en pathologie humaine et chez les poly-transfusés nécessitent une documentation plus ample. Il est possible que le déficit immunitaire résulte de stimulations allogéniques répétées par les protéines et ne soit pas dû au départ à une atteinte virale. [...] [En France] une enquête rétrospective sur un millier d'hémophiles n'a révélé aucun cas de SIDA caractérisé, même si une partie de ces hémophiles ont reçu des concentrés [importés]. »

Si les produits commerciaux ont un risque majoré, cela ne signifie pas a contrario que les produits issus de donneurs bénévoles « *offrent toutes les garanties de sécurité puisqu'on fractionne un mélange de grands nombres de plasmas* ».

Le Pr Soulier analyse alors les attitudes adoptées ou envisageables :

- *[arrêt des importations de concentrés américains, et la préférence pour les concentrés locaux ou les cryoprécipités, attitude adoptée aux Pays Bas] ;*
- *[poursuite des importations de produits étrangers provenant de donneurs rémunérés, mais en demandant aux fournisseurs de garantir la sélection rigoureuse des donneurs] tout en freinant simultanément ces importations et en préférant l'utilisation des cryoprécipités locaux, attitude que je recommande.*

  Nous avons personnellement attiré l'attention de l'AFH sur l'intérêt qu'il y avait pour tous à atteindre l'autosuffisance [qui] peut facilement être obtenue dès à présent si un consensus se dégageait pour l'utilisation d'environ 30% de concentrés pour 70% de cryoprécipités congelés et lyophilisés. J'ai également indiqué que compte tenu de la longue incubation du SIDA, il ne me paraissait pas prudent d'étendre les indications du traitement prophylactique des hémophiles A ; sans revenir en arrière, je conseillais de se donner un recul de deux ans. Les hémophiles craignent certes que l'on prenne prétexte du SIDA pour réduire les préparations dont ils disposent actuellement. Ils ont déclaré officiellement en accepter le risque, mais il est bien évident que si un cas de SIDA apparaissait chez un hémophile sous traitement prophylactique, ce serait son médecin qui en serait tenu pour seul responsable.
- *La troisième attitude est de recourir à des produits chauffés en faisant l'hypothèse que l'agent inconnu du SIDA serait inactivé par la chaleur en même temps que des virus d'hépatite B et non-A non-B. L'inconvénient des produits chauffés est triple : rendement moindre de fabrication (15 à 20% du facteur VIII sont détruits lors du chauffage, prix plus élevé (alors que le coût du traitement des hémophiles est déjà très important), immunogénéicité éventuelle des protéines traitées par la chaleur. [...] L'expérience manque pour apprécier l'effet à long terme des fractions de globulines chauffées. Ceci étant nous pensons que les fractions chauffées méritent d'être testées en séries comparatives bien contrôlées, chez des hémophiles recevant déjà un déjà un trai-*

tement prophylactique [afin d'apprécier] à terme s'il est désirable ou non d'en élargir les indications. »

« En attendant mieux vaut traiter à la demande les hémophiles en autotraitement toutes les fois que cela est possible plutôt que d'étendre les traitements prophylactiques tant que l'hypothèque du SIDA n'aura pas été levée [...]. Notons que les autres dérivés du plasma n'ont pas été jusqu'ici incriminés, ni les fractions PPSB[141] *activées ou non, bien qu'elles soient réputées capable de transmettre les divers virus des hépatites, ni a fortiori l'albumine et les gammaglobulines ».*

Le Pr Soulier conclut son éditorial sur le vaccin de l'hépatite B, en indiquant que le risque de contamination par le SIDA avec les vaccins paraît du domaine de la spéculation et extrêmement minime (Soulier, 1983).

Début décembre, le CNTS conclut un accord d'échange de technologie avec la firme autrichienne Immuno : cette dernière communiquera au CNTS son savoir-faire en matière de chauffage des préparations de facteur VIII et IX. En contrepartie, le CNTS s'engage à ne pas commercialiser de colle biologique et à ne pas en céder la technologie à des tiers pendant un certain temps.

L'AFH : des perspectives favorables en dépit de l'alarmisme de la presse ?

En décembre, la revue de l'AFH publie le compte-rendu détaillé des débats de l'assemblée générale de juin, et indique que la motion adoptée a été traduite et diffusée par la FMH. Elle publie aussi une réponse de la DGS aux courriers de l'AFH. Le Pr Roux y rappelle les objectifs de la circulaire du 20 juin, et indique :

« il n'est pas envisagé, dans l'état actuel des choses, de prendre une directive restrictive sur le mode d'utilisation des facteurs de coagulation en raison des risques que pourraient présenter le concentré [importé] ».

La revue se félicite que *« les positions respectives des pouvoirs publics et de l'Association sur les problèmes du SIDA et sur les concentrés d'origine française ou étrangère [soient] devenues très similaires ».* Elle exprime aussi sa satisfaction de la mise en place de réunions de travail sur la thérapeutique de l'hémophilie, à l'initiative du CNTS :

« les deux premières réunions ont abouti à des conclusions très positives sur l'estimation des besoins des hémophiles et les mesures destinées à [y] faire face ».

Les compte-rendus des réunions des comités régionaux de Lorraine et du Rhône indiquent que des explications ont été données à propos du SIDA. En octobre, à Lyon, on a ainsi précisé

---

[141] en note de bas de page, le Pr Soulier ajoute *« mentionnons toutefois l'existence en France d'un hémophile B atteint d'infections opportunistes et porteur de marqueurs du virus LAV, décrit par L. Montagnier »*

« il convient de manipuler les informations publiées dans la presse avec beaucoup de précautions, car la définition même du SIDA n'est pas claire. En effet, une baisse de la défense immunitaire peut être constatée chez certains patients poly-transfusés sans pour autant que l'on puisse parler de SIDA. Il est rappelé en conclusion que le risque d'hépatite est certainement plus probable que le risque de SIDA pour les polytransfusés, et que le traitement actuel de l'hémophilie ne doit pas être modifié en fonction des investigations actuelles sur le SIDA » (L'Hémophile, 12/83).

À Toulouse, le 5 novembre, le Pr Ducos

« a accepté la redoutable tâche de dédramatiser le SIDA. En effet, depuis le début de l'année, l'inquiétude des hémophiles a qui on ne cesse de répéter qu'ils font partie de l'un des quatre H (groupes dits à risque) avec les homosexuels, les toxicomanes, les Haïtiens, va croissante. M. Ducos démolit magistralement le spectre du SIDA, dressé par les médias trop enclins à faire avec de la souffrance, du sensationnel et de l'épouvante. En expliquant certains termes savants, avec un langage approprié, en communiquant des statistiques [...] il fait comprendre à tous que ce n'est pas quand même la peste du XX^{ème} siècle et que s'il y a un risque à courir, comme beaucoup d'autres, en ce qui concerne les hémophiles, on n'a encore dénombré aucun cas en France parmi eux. Dans notre pays où le <u>don du sang est gratuit</u> il ne semblerait pas y avoir de donneurs à risques, si on peut en croire une enquête discrète faite par les centres de transfusion. Néanmoins, s'il était possible de leur donner les moyens nécessaires pour développer et augmenter leur production de facteurs coagulants en suscitant un plus grand nombre de donneurs, l'importation pourrait être réduite ou au moins sérieusement diminuée » (L'Hémophile, 04/84).

Le *Quotidien du médecin* signale le décès de 2 hémophiles britanniques atteints du SIDA. Le correspondant du journal précise que les concentrés américains seraient à l'origine de leur contamination.

« L'association des hémophiles a de nouveau lancé à ses membres pour qu'ils continuent à utiliser les doses de facteur VIII américain, en soulignant que les risques encourus du fait du SIDA sont infiniment moins grands que ceux qui pourraient résulter d'une situation où certains malades décideraient d'arrêter, du jour au lendemain, de prendre du facteur VIII » (12/12/83).

À la fin du mois, le journal indique, sous le titre *« Sida et don du sang »* que deux chercheurs parisiens, les Drs Rozenbaum et Kaddouche, estiment que la β2microglobuline pourrait être un bon outil de sélection des donneurs de sang. Ce marqueur est présent à des taux élevés chez des malades du SIDA ou des patients de lymphadénopathies. *« Fait préoccupant, on retrouve [des taux élevés chez] 30 à 40% des hémophiles »*. Il n'est pas spécifique, puisque d'autres infections virales, comme les hépatites chroniques, provoquent son élévation. Mais

c'est un bon outil de sélection des donneurs de sang : quelle que soit la cause, la transfusion d'un plasma avec un taux élevé de β2microglobuline n'est pas souhaitable (23-24/12/83)

Fin décembre, le BEH indique que 2 783 cas de SIDA ont été identifiés aux États-Unis au 15 novembre, dont 21 hémophiles. En Europe, 267 cas ont été recensés au 20 octobre, dont 94 en France, 42 en RFA, 38 en Belgique et 17 au Royaume Uni. L'épidémiologie en Europe diffère de celle des USA : 22% des cas sont d'origine africaine, alors que l'on ne compte que très peu de toxicomanes. L'Europe compte 6 cas d'hémophiles. En conclusion, le BEH indique que l'hypothèse d'une transmission par des rétrovirus T-lymphotropes suscite un grand intérêt, *« sans qu'aucune preuve puisse être apporté pour l'instant de la responsabilité de ces virus dans le SIDA »*.

ANALYSE IV
LE SIDA, QUELLE MENACE POUR LA TRANSFUSION?

LE SIDA EST-IL UN NOUVEAU RISQUE TRANSFUSIONNEL ?

L'analyse épidémiologique du CDC : données, interprétations et hypothèses complémentaires

La construction des groupes à risque

Le SIDA est une pathologie repérée, construite et définie par le CDC américain L'agence fédérale américaine constitue l'une des principales source d'information sur le SIDA : disposant d'une publication hebdomadaire non soumise aux contraintes d'un comité de lecture, elle rend régulièrement compte de la progression de la maladie et diffuse, par ses « notes éditoriales » des commentaires et des informations qui souvent n'ont pas encore été publiées dans la presse scientifique ; certaines ne le seront d'ailleurs jamais.

Le SIDA est d'abord une maladie affectant les homosexuels : pendant un an, de juillet 1981 à juin 1982, ces derniers constituent l'essentiel des cas de syndromes de Kaposi et de pneumocystoses qui constituent le tableau clinique de l'affection . La découverte d'un groupe de malades ayant eu des relations sexuelles entre eux conduit le CDC à envisager, dès mai 1982, l'hypothèse d'un agent transmissible par voie sexuelle.

En juin 1982, lorsque les hétérosexuels et les femmes atteignent 16% des cas de SIDA (soit 54 personnes), une analyse plus précise de ces malades non homosexuels fait apparaître que nombre d'entre sont toxicomanes ; le CDC crée une seconde catégorie de groupe à risque . Apparaissent quelques jours plus tard 34 cas de Haïtiens, qui constituent une nouvelle entité facilement isolable.

En juillet, 3 cas d'hémophiles A sont signalés. Ces 3 cas conduisent le CDC à avancer l'hypothèse d'un agent transmissible par le sang ; cependant, les hémophiles ne sont pas qualifiés de groupe à risque avant la fin de l'année.

La transmissibilité par voie sanguine : une hypothèse à la recherche de données

Le CDC a très vite cru en l'implication d'un agent transmissible par voie sanguine dans le développement de l'épidémie. Inquiet des conséquences, notamment parce que les homosexuels représentent une part non négligeable des donneurs réguliers (selon un mémo interne de la Croix-Rouge américaine, ils constituent jusqu'à 15% des donneurs), il a tenté d'en

convaincre les institutions du système transfusionnel américain. Il a notamment organisé plusieurs réunions à ce sujet. Celle du 4 janvier 1983 est largement dramatisée et médiatisée. S'il ne dispose pas de preuve formelle pour valider cette intuition, il structure et interprète ses données de façon à rendre son hypothèse convaincante.

- Fin 1982, le CDC a identifié 5 cas d'hémophiles supplémentaires, ainsi que 11 cas de jeunes enfants atteints d'infections opportunistes. Parmi ces 11 enfants, l'un est qualifié de *« SIDA éventuellement associé à la transfusion»* : c'est le nourrisson de 20 mois massivement transfusé, notamment avec des plaquettes prélevées chez un donneur ultérieurement atteint du SIDA. Parmi les 10 autres, 4 sont seulement qualifiés de cas *« d'immunodéficience et d'infections opportunistes inexpliquées »*[1] : leurs parents sont atteints du SIDA (2) ou membres de groupes à risque (2).

  Sur la base même du modèle épidémiologique de l'hépatite B, transmissible par le sang *avec une possibilité de contamination familiale*, le CDC dispose avec ses nouveaux cas de données validant deux nouvelles catégories à risque attendues : les transfusés ***et les personnes en contact étroit avec un malade du SIDA ou une personne appartenant aux groupes à risque***[2]. Or, le CDC se contente d'isoler le cas du nourrisson transfusé, seul qualifié de SIDA. Ce choix est d'autant plus frappant qu'il précise que l'interprétation d'une immunodéficience est malaisée chez les jeunes enfants. Mais ce cas est stratégique au regard de l'hypothèse d'une transmission par le sang : **c'est le seul où le SIDA est présent chez le donneur et chez le receveur.** Dans le cas des hémophiles en effet, il est illusoire d'essayer d'identifier et d'étudier les milliers de donneurs à l'origine d'un pool fabriqué il y a plusieurs années.

- Début 1983, le CDC signale 16 cas de SIDA chez les prisonniers. Ces données sont là encore tout à fait conformes au modèle de l'hépatite B, et très susceptibles de valider l'hypothèse d'une contamination par contacts étroits au sein d'une collectivité. Cependant, le CDC ne retient pas cette hypothèse, puisque tous ont un passé de toxicomane (seuls 2 reconnaissent des relations homosexuelles). Le CDC élimine ainsi toute autre source de contamination (promiscuité de la vie carcérale, voire toxicomanie ou relations homosexuelles clandestines) ayant pu causer la maladie ***après*** l'incarcération[3]. D'autre part, il n'érige pas les prisonniers en groupe à risque[4]. Plus généralement, tout à sa construction de la réalité selon des « groupe à risque », il néglige de concevoir une nouvelle

---

1 les 6 autres, atteints de pneumocystoses, sont en cours d'examen.

2 C'est d'ailleurs ce que fait, dans une certaine mesure, mais sans s'y attarder, l'éditorial de Marx (1983a).

3 Il note pourtant le caractère peu fiable de l'interview des prisonniers.

4 Ce qu'observe avec beaucoup de pertinence Philippe Romon, correspondant de *Libération* à New York (*Libération*, 17 mai 1983)

segmentation en « lieux à risque », que constituent pourtant à l'évidence les prisons, particulièrement si l'on applique le modèle de l'hépatite B[5].

Les cas des prisonniers permettent en revanche de renforcer l'idée d'une **longue période d'incubation de la maladie** avancée à propos du cas du nourrisson. Ce dernier a développé le SIDA 14 mois après ses transfusions et certains prisonniers toxicomanes sont entrés en prison jusqu'à 36 mois avant son apparition. Un long délai d'incubation permet d'ailleurs d'expliquer la rareté des cas de transmission par transfusion sanguine, et donc la lenteur des faits à confirmer l'hypothèse de la transmission par le sang.

- Fin 1983, 93% des cas adultes américains relèvent de l'un des trois groupes suivants : homosexuels, toxicomanes, Haïtiens. Dans les 7% restant, le CDC fait le choix d'individualiser 3 catégories supplémentaires : les partenaires sexuels de personnes à risque (1%), les hémophiles (1%) et les receveurs de transfusion sanguine (1%). Ce dernier groupe comprend 31 patients *« n'ayant aucun autre facteur de risque connu pour le SIDA et ayant reçu des produits sanguins dans les 5 ans précédant la maladie »*. Or, à cette date, seul 1 cas d'adulte américain a fait l'objet d'une publication scientifique[6], et les auteurs ne savent pas si parmi les donneurs à l'origine des produits transfusés, l'un a ultérieurement développé un SIDA[7].

  L'individualisation des « transfusés » parmi les personnes sans facteur de risque connu est une construction fondée autant sur un raisonnement a priori (depuis l'identification de cas chez les hémophiles, le CDC croit à l'hypothèse d'un agent transmissible par le sang, et s'attend donc à voir des cas de transfusion) et sur des bases relativement arbitraires (5 ans) que sur l'observation épidémiologique. Le CDC réduit l'ambiguïté des données susceptibles de prouver son hypothèse d'un agent transmissible par le sang, et celle, additionnelle, d'une longue durée d'incubation de la maladie. À l'inverse, il respecte ou insiste sur l'ambiguité des données susceptible de fonder l'hypothèse d'une possible contamination par les contacts familiaux ou la promiscuité.

La catégorisation des cas n'est donc pas une donnée qui s'impose de façon évidente et objective ; elle résulte d'une construction issue du traitement des données brutes, et fondée sur la croyance, très tôt adoptée, en l'existence d'un agent transmissible par le sang. Une hypothèse sur l'étiologie de la maladie fondée sur une interprétation des données épidémiologiques dé-

---

5 Les cliniciens rendant compte de cas chez les prisonniers jugeront pourtant qu'ils constituent bien un groupe à risque.

6 Il faut certes tenir compte des délais de publication, voire de la censure exercée, selon Grmek (1990) sur un cas new-yorkais. Début 1984, un article d'un membre du CDC précisera que dans 7 cas où les donneurs ont été identifiés, on a retrouvé un donneur appartenant à une catégorie à risque ou ayant des anomalies immunologiques. 4 cas seront publiés début 1984.

7 Le cas du nourrisson transfusé fait partie des 42 cas « pédiatriques », parmi lesquels 7 ont été transfusés avant l'apparition de la maladie. Ce cas est toujours le seul pour lequel un donneur ayant ultérieurement développé un SIDA a été identifié. L'interprétation des cas pédiatrique étant plus malaisée, le CDC les classe à part.

termine des catégories de groupes à risque, catégories qui structurent ensuite l'organisation des nouvelles données épidémiologiques.

Une étiologie et une histoire naturelle toujours inconnues

L'hypothèse qu'un agent transmissible est impliqué dans le développement peut s'appuyer sur de nombreuses similarités entre les modèles épidémiologiques du SIDA et de l'hépatite B ; mais, de l'été 1982 à décembre 1983, elle demeure une hypothèse sans preuve scientifique (aucune n'est fournie et a fortiori ne s'impose dans la communauté scientifique). En particulier :

- **aucun agent n'a été clairement impliqué.** Les virus HTLV et LAV ont bien été retrouvé chez *des* malades du SIDA (ou *des* patients atteints de lymphadénopathie), mais encore faut-il le trouver chez *tous* ces patients, et *uniquement* chez eux. *Ces données ne sont toujours pas obtenues fin 1983*[8].
- **le rôle de l'hypothétique agent du SIDA demeure inconnu** : est-il à l'origine de l'immunodéficience, et donc d'une évolution allant des anomalies au SIDA clinique en passant par la lymphadénopathie ou n'est il qu'à l'origine du SIDA clinique, infection opportuniste profitant d'un terrain déprimé ? Agit-il seul ou a-t-il besoin de cofacteurs ?

Parmi les difficultés auxquels se heurte la compréhension de la maladie figurent l'existence de plusieurs manifestations d'un dysfonctionnement de l'immunité, mises en évidence d'abord chez les homosexuels : anomalies biologiques d'une part, lymphadénopathies et autres signes cliniques d'autre part sont des états dont l'origine, l'évolution et le lien avec le SIDA clinique demeurent inconnus. En particulier, ces manifestations ne sont pas spécifiques. Seules des études rétrospectives des cas de SIDA clinique et un suivi prospectif des patients atteints de lymphadénopathie et de ceux présentant des anomalies immunologiques peuvent permettre de disposer d'un aperçu sur l'histoire naturelle de la maladie.

L'AFH : UNE NOUVELLE MENACE, UN NOUVEAU PARTENAIRE

Dans les années 1981-1982, l'opposition entre le RTF et l'AFH atteint son paroxysme, alors même que le réseau commence à se donner les moyens d'accroître significativement la production de concentrés.

La prophylaxie, ultime étape dans l'émancipation de l'hémophile

Au début des années 1980, l'AFH et les médecins d'hémophiles qui partagent sa vision accroissent la pression sur le réseau transfusionnel : la demande en concentrés ne cesse

---

8 On trouve le HTLV chez de nombreuses personnes non atteintes du SIDA. Quant aux virus isolés à l'Institut Pasteur (LAV, IDAV-I, IDAV-II, le premier l'a été chez un patient « à risque » de SIDA, atteint d'une lymphadénopathie généralisée, mais pas du SIDA.

d'augmenter, obligeant le réseau transfusionnel à recourir de façon désormais massive aux importations[9]. L'exigence de l'AFH que tous les hémophiles puissent bénéficier des produits les plus pratiques pour leur traitement, et particulièrement en cas de déplacement, n'est pas fondamentalement remise en cause par le ministère, même si celui-ci n'ignore pas le marketing agressif des producteurs de concentrés commerciaux. Le ministère, par son abstention même, est un allié objectif de l'AFH : c'est sur le réseau que repose la charge de l'ajustement de l'offre à la demande.

Si le fond des revendications de l'AFH n'évolue pas (amélioration de la disponibilité des concentrés, participation à la gestion de la transfusion), la forme en devient plus virulente : le président Leroux appelle fin 1982 les hémophiles à protester voire à menacer si on leur oppose le coût élevé, en devises, des concentrés importés[10]. La réponse du RTF, en la personne du Pr Soulier, demeure classique. Dans son argumentaire technique et économique largement éprouvé, l'allusion finale aux *« mystérieuses affections virales »* qui pourraient être provoquées par les plasmas mercenaires reprend les avertissements des tenants des cryocongelés, et notamment du Dr Noël, qui rappelle régulièrement que le risque d'hépatite est bien supérieur avec des concentrés importés.

Dans cet échange maintes fois répété, les deux interlocuteurs sont d'une égale mauvaise foi. D'un côté, l'AFH pousse activement à la consommation de concentrés, ce qui oblige à importer des produits étrangers ; lorsqu'on lui signale le risque d'hépatite que comportent ces produits, risque largement documenté par la littérature scientifique depuis 1975, elle feint de s'étonner : comment imaginer que les autorités américaines et françaises autoriseraient la production et l'importation de produits dangereux ? Quant aux responsables du réseau, les données et articles ne manquent pas sur le risque d'hépatites post-transfusionnelles que comportent les dons bénévoles, en France comme à l'étranger ; s'il agite le spectre des infections transmissibles face à l'AFH, le Pr Soulier ne s'est jamais beaucoup préoccupé de la contamination des autres transfusés par l'hépatite.

L'enjeu d'un meilleur approvisionnement en concentrés est d'autant plus important que **pour l'AFH, les années 1980 doivent être celle d'une nouvelle étape dans l'émancipation de l'hémophile, celle de la prophylaxie**. Cette modalité de traitement, développée essentiellement en Allemagne, au centre de Bonn, vise à affranchir totalement l'hémophile des accidents hémorragiques et de leurs séquelles articulaire, grâce à l'injection préventive et permanente de facteurs de coagulation, en l'absence de tout saignement ou de tout signe précurseur d'une hémorragie. Appliquée aux très jeunes hémophiles, la prophylaxie leur permettra d'être de grandir sans aucun problème articulaire, et d'avoir une vie vraiment normale, où la seule

---

9 Elles passent de 3,75 Mu en 1980 à 14,5 Mu en 1981. Elles représentant alors 35% de la production nationale de facteur VIII, et près de 2 fois la production nationale de concentrés.

10 Le déficit commercial de la France atteint un pic de 100 GF, et le franc vient d'être dévalué de près de 10%

contrainte sera celle des injections fréquentes de concentrés, plusieurs fois par semaine. Ce traitement ne peut être évidemment être mis en œuvre qu'avec des concentrés, et réclame des quantités de produits supérieures à celles des autres modes de traitement, notamment au début.

Si la situation stratégique de l'AFH présente des spécificités nationales, elle s'inscrit néanmoins dans un contexte général qui voit, dans de nombreux pays, des médecins d'hémophiles réclamer un accès plus important aux concentrés d'origine commerciale ou en défendre la généralisation dans le traitement des hémophiles. Du point de vue scientifique, l'un des enjeux, au début des années 1980, est l'établissement de la balance coût/avantage de ces produits, notamment au regard de leur principal effet secondaire, l'hépatite.

La construction sociale de l'innocuité des concentrés par la communauté internationale des spécialistes de l'hémophilie

L'hépatite chez l'hémophile : des données finalement rassurantes

À en juger par les publications de médecins d'hémophiles étrangers, les hépatites, y compris l'hépatite non-A non-B, sont désormais considérées comme un effet secondaire très acceptable du traitement par les concentrés commerciaux au regard de la transformation de leurs conditions de vie qu'ils ont permise. Cet effet secondaire, considéré comme relativement bénin lorsqu'il ne s'agissait que de l'hépatite B, apparaît certes plus inquiétant depuis qu'ont été mises en évidence les hépatites non-A non-B ; mais ses manifestations sont discrètes et de nombreuses incertitudes subsistent, notamment sur ses effets à long terme.

Au début des années 1980, les affections hépatiques des hémophiles demeurent peu visibles. En dehors de quelques hépatites non-A non-B aiguës, leurs manifestations sont essentiellement *biologiques* : des élévations durables des taux de transaminases[11]. Certes, lorsqu'elles sont effectuées, les biopsies montrent que l'absence de symptômes cliniques peut s'accompagner de formes évolutives et donc graves d'hépatites. Mais le prélèvement de tissus comporte un risque non négligeable pour l'hémophile, et n'est donc qu'exceptionnellement effectué. Enfin, élément rassurant, l'hépatite n'apparaît quasiment pas parmi les causes identifiées de mortalité des hémophiles suivis.

Parmi les médecins traitants favorables au traitement par les concentrés, le Pr Mannucci est l'un des premiers à s'être inquiété de l'impact de l'hépatite non-A non-B, et il a procédé à des biopsies dont les résultats (hépatites chroniques actives et cirrhoses) lui apparurent perturbants en 1978. Il avait cependant jugé à l'époque que l'histoire naturelle de l'hépatite chronique active étant inconnue, on ne pouvait exclure une évolution bénigne ; il était donc demeuré

---

11 En l'absence de marqueur spécifique de l'hépatite non-A non-B, l'élévation durable des transaminases est une preuve indirecte d'un dysfonctionnement hépatique, qui sera attribué à l'hépatite non-A non-B lorsque aucun autre virus ne peut être impliqué. Ni le niveau de l'élévation des enzymes hépatiques, ni sa durée ne font l'objet d'une standardisation.

favorable à l'emploi des concentrés. Lorsqu'il effectue de nouvelles biopsies quelques années plus tard et constate la résorption ou la stabilisation des lésions, il peut annoncer fin 1982 que **le pari alors fait a été validé. L'inquiétude que pouvaient susciter les marqueurs biologiques de l'hépatite s'avère non fondée.**

Fin 1982, les données publiées les plus récentes montrent que de 30% à 51% des hémophiles traités avec des concentrés commerciaux et de 2% à 32% de ceux traités avec des produits issus de donneurs bénévoles ont des transaminases durablement perturbées ; et les biopsies effectuées laissent penser que de 15% à 20% des patients présentant ces anomalies sont atteints d'une forme évolutive de l'hépatite. L'opinion de membres réputés de la communauté internationale des médecins d'hémophiles (Dr Aledort, Dr Levine, Pr Mannucci) est que l'hépatite non-A non-B chez l'hémophile est une affection assez générale et relativement bénigne, dont les manifestations sont essentiellement biologiques. Non liée au produit employé pour le traitement, elle ne justifie *en aucune façon* une modification des pratiques thérapeutiques modernes permises par les concentrés que les firmes commerciales demeurent les seules à pouvoir fournir en quantité suffisante.

Cette opinion dominante est le résultat d'un processus d'interprétation et de réduction de l'ambiguïté des données observées, dont l'objectif principal est de défendre l'utilisation des concentrés commerciaux.

D'une part, elle clôt le débat plus ou moins explicite pour savoir si l'hépatite représente un effet secondaire d'un produit particulier, le concentré commercial issu de pools de donneurs rémunérés, ou du traitement transfusionnel en lui-même, quel que soit le produit et l'origine de la matière première. Les données publiées font généralement apparaître que le risque est plus élevé avec les concentrés qu'avec les autres produits, mais que ces derniers ne sont pas exempts de tous risque, au contraire[12]. Ce débat est loin d'être anodin : comme le « traitement transfusionnel » de l'hémophilie ne saurait être remis en cause, **il est important pour les promoteurs des concentrés de montrer que ces produits ne sont pas plus risqués que les autres**, particulièrement si l'on tient compte de la durée ou de l'intensité du traitement.

D'autre part, cette opinion très générale repose sur une homogénéisation des situations et des démarches thérapeutiques, regroupées sous l'appellation générale de « traitement transfusionnel de l'hémophilie ». Or, cette notion est devenue très ambiguë au fur et à mesure de la diversification des modalités du traitement des hémophiles : traitement d'une hémorragie, couverture des opérations chirurgicales et orthopédiques, traitement à la demande (précoce, dès les premiers indices de l'hémorragie, voire au moindre doute), et enfin traitement préventif (prophylactique) éliminant toute hémorragie. Ce traitement peut en outre intervenir en milieu

---

[12] En Australie, selon Rickard & al., 1983a, on utilise l'argument du risque hépatique pour justifier le refus d'importer des concentrés commerciaux. Puisque l'usage des produits issus du sang bénévole entraîne aussi des hépatites non A non B, ce refus ne se justifie pas.

hospitalier, à domicile, sur le lieu de travail ou au cours d'un déplacement. Enfin, on distingue différents degrés d'hémophilie, sévère, modérée ou légère ; sans compter le cas des porteurs d'anticoagulants circulants. On peut ainsi différencier plusieurs situations thérapeutiques : pour certaines, les impératifs médicaux dominent et peuvent même engager le pronostic vital de l'hémophile (hémorragie, notamment chez un porteur d'inhibiteur, opération chirurgicale) ; d'autres résultent davantage du choix de « mode de vie » fait par des hémophiles disposant désormais d'une plus grande latitude de choix (déplacements professionnels, voyages d'agrément, pratique du sport) – sous réserve de la disponibilité d'une structure de soins et des produits adaptés à ces choix, qui n'est pas acquise dans de nombreux pays ou dans toutes les régions des pays les plus favorisés.

Dans ces conditions, le concentré, s'il est toujours plus pratique[13], apparaît cependant plus ou moins médicalement indispensable. Certains estiment que l'avantage du concentré excède le risque pour les opérations chirurgicales et orthopédiques, ou qu'il est préférable de recourir à des produits non poolés, moins risqués, pour les traitements en milieu hospitalier, les hémophiles légers, les jeunes enfants. D'autres évoquent le traitement à domicile, ou de façon encore plus générale le « mode de vie » des hémophiles.

Toutes ces ambiguïtés sont réduites par les promoteurs des concentrés, qui construisent une équivalence stricte, présenté comme une évidence : **c'est le traitement transfusionnel *à base de concentrés* qui a permis l'augmentation de l'espérance de vie des hémophiles, et cet effet bénéfique dépasse largement *tous* les effets secondaires de ce traitement.** Pour les promoteurs de la prophylaxie, ultime étape dans le traitement substitutif, cette équivalence se décline sous une autre forme : **le traitement *intensif et permanent* de l'hémophile améliore sa qualité de vie et le libère de sa maladie, et seuls les concentrés permettent ce type de traitement.**

La perception du risque est suffisamment faible pour qu'aux États-Unis, les recherches sur l'inactivation virale des concentrés ne suscitent guère l'intérêt des conseillers médicaux de la NHF, le Dr Aledort et le Dr Hilgartner : mettre sur le marché un produit à l'efficacité non prouvée[14], mais qui aurait un rendement moindre et serait plus coûteux, leur paraît inutile, et ne ferait que placer les médecins traitants dans l'embarras.

L'année 1983 voit cependant se développer les recherches sur les méthodes d'inactivation virale, alors qu'Hyland lance l'Hémophil T. Les rares résultats publiés le sont présentés sous forme de communication, avec l'emploi du conditionnel quant à l'effet sur l'hépatite non-A

---

13 du point de vue médical (standardisation, concentration) et matériel (encombrement, stockage, mode et durée d'injection)

14 et dont l'efficacité sera difficile à prouver puisqu'on ne dispose pas de marqueur spécifique de l'hépatite non-A non-B.

non-B, et sans mention d'un quelconque effet sur l'agent supposé du SIDA[15]. Seuls quelques papiers de médecins d'hémophiles mentionnent les concentrés inactivés : White & Lesesne signalent qu'on a rapporté que les concentrés chauffés réduisaient grandement le risque d'hépatite ; Carnelli, très sensible au risque d'hépatite[16], les utilise pour 5 enfants ; Jones, dans son éditorial de décembre note que l'on a observé des élévations des transaminases après leur utilisation et que leur emploi pourrait doubler le coût du traitement des hémophiles britanniques. La FMH ne mentionne d'ailleurs pas ces produits dans la résolution finale de son congrès.

À propos du risque que représentent l'hépatite pour les hémophiles, deux opinions opposées sont émises fin 1983 : des médecins britanniques estiment qu'il s'agit bien d'un problème surestimé ; au contraire, dans une communication, une équipe de Pittsburgh trouve des taux de lésions évolutives et d'aggravation de ces lésions très supérieurs à ceux de Mannucci, et considère que l'hépatite évolutive, *« en plus du SIDA, demeure une menace significative, si moins dramatique »*. Mais cette communication ne fera pas l'objet d'une publication ultérieure.

Les concentrés et le SIDA : incertitude scientifique et stratégies rhétoriques de réduction de l'ambiguïté

Dès qu'il est informé de l'existence de 3 cas de pneumocystose chez des hémophiles fréquemment traités avec des concentrés, le CDC évoque l'hypothèse d'une transmission par ces produits. Le programme de surveillance immédiatement mis en place avec la NHF va faire apparaître d'une part de nouveaux cas de SIDA, et d'autre part l'existence d'anomalies immunocellulaires diverses chez des hémophiles en bonne santé, analogues à celles observées à la fois chez les malades du SIDA et chez des homosexuels en bonne santé. Sur quelques petits échantillons testés, il apparaît qu'elles sont plus fréquentes chez les patients traités avec des concentrés que chez ceux traités avec des cryoprécipités.

L'abandon des concentrés : une suggestion sans réel fondement scientifique

L'éditorial de J. Desforges en janvier 1983 s'appuie sur les deux premiers articles publiés sur la présence d'anomalies immunologiques chez les hémophiles : ceux utilisant des concentrés ont des ratios T4/T8 significativement inférieurs à ceux traités avec des cryoprécipités. Or, l'exposition à un nombre élevé de donneurs est depuis longtemps un problème des concentrés. Reconnaissant à la fois la faiblesse des échantillons et les problèmes logistiques que sa

---

15 Il est important de distinguer les données et les commentaires des études publiées (Hyland publie des résultats sur des chimpanzés et estime que *« ces études indiquent que le chauffage pourrait grandement réduire le risque de transmission de l'hépatite »*) et les affirmations des services commerciaux.

16 Carnelli pense que les virus de l'hépatite ont un rôle dans l'apparition des anomalies immunologiques chez les hémophiles. Dans une revue italienne, il recommande l'emploi des concentrés chauffés pour réduire le risque de l'hépatite chez les jeunes hémophiles non encore traités.

proposition provoquerait, elle recommande cependant un réexamen du mode de traitement des hémophiles, et un retour aux cryoprécipités non poolés.

Cette recommandation, qui incrimine les concentrés dans la propagation d'une affection nouvelle, très mal connue, dont le lien avec les anomalies biologiques constatées n'est pas établi, repose sur des bases scientifiques particulièrement étroites. Desforges la replace en outre dans le cadre général de l'exposition des hémophiles au risque de transmission de l'hépatite par des produits poolés. Or, **les travaux de Levine et Mannucci viennent d'innocenter les concentrés dans la propagation de l'hépatite non-A non-B chez les hémophiles (parce que les cryoprécipités la propagent aussi), et de montrer la pertinence d'un pari volontariste en matière de traitement.** Il n'est pas surprenant que sa proposition de repasser aux cryoprécipités, émanant de surcroît d'une non spécialiste, suscite davantage d'oppositions ou – au mieux – de réserves que de soutiens dans la communauté des médecins d'hémophiles[17].

Des anomalies immunologiques trop générales pour incriminer les concentrés

Au début de l'année 1983, nombre de médecins effectuent des bilans immunologiques de leurs patients. On découvre rapidement que ces anomalies sont fréquentes (entre 45% et 88%), et qu'elles touchent aussi les patients traités avec des cryoprécipités issus de donneurs « locaux » et bénévoles[18], aux États-Unis, en Australie, et dans plusieurs pays européens ; elles ne paraissent pas non plus liées à l'intensité du traitement. Les explications avancées pour expliquer ces résultats sont nombreuses ; *presque toutes vont à l'encontre de l'hypothèse de la transmission d'un agent par les concentrés poolés commerciaux.* En revanche, les publications de membres du CDC, si elles reconnaissent l'incertitude entourant l'étiologie du SIDA, insistent sur la similarité des données concernant les hémophiles et les homosexuels et la longue période de latence de la maladie, qui ne permet pas de connaître son étendue réelle chez les hémophiles.

Une grande incertitude entoure la signification de ces données, reflet des incertitudes sur le SIDA et son étiologie : **on ne sait pas ce qui provoque ces anomalies immunologiques, et on ne connaît pas le lien entre ces anomalies et le SIDA** ; tout au plus a-t-on observé qu'elles sont présentes chez les malades du SIDA, qui souffrent d'une perte de leur immunité, et chez une forte proportion d'homosexuels, population qui constitue l'essentiel des cas de SIDA. De plus, les bilans lymphocytaires n'ont jamais été faits jusqu'à présent, et on ne dis-

---

17 Même les auteurs de l'un des articles sur lequel elle s'appuie reconnaissant en mai que leurs résultats ne sont pas la preuve de la plus grande sûreté des cryoprécipités, et des médecins prescrivant des cryoprécipités estiment qu'il est prématuré de modifier le traitement, certains hémophiles traités avec ces produits présentant eux aussi des anomalies lymphocytaires. En fait, on ne trouve *aucun* article soutenant la position de Desforges.

18 S'agissant de la nature des produits, les articles se contentent en général de mentionner les « cryoprécipités ». Or, cette appellation peut aussi bien recouvrir des cryo*congelés* unitaires, issus d'un seul donneur, que des cryo*lyophilisés*, issus du fractionnement de pools pouvant atteindre plusieurs centaines de donneurs (c'est le cas en Belgique et en France). Aux États-Unis, le fractionnement étant uniquement assuré par les firmes commerciales, les « cryoprécipités » sont a priori des produits congelés, unitaires ou issus de faibles nombres de donneurs.

pose donc pas de référence chez les hémophiles. Quelques auteurs remettent en cause la notion même d'*anomalie* : une diminution du ratio T4/T8 serait la réponse normale de l'organisme aux injections répétées ; les hémophiles étant rarement victimes d'infections, leur immunité *réelle* pourrait ne pas être affectée.

Pour plusieurs médecins, les concentrés commerciaux et le SIDA peuvent difficilement être incriminés dans l'origine des anomalies puisqu'on en constate chez les utilisateurs de cryoprécipités fabriqués dans des pays où le SIDA n'est pas présent (Écosse, Suède, Australie). Du point de vue épidémiologique, même si l'on tient compte d'une grande latence de la maladie depuis l'introduction des concentrés dans les années 1970, on devrait observer beaucoup plus de cas de SIDA aux États-Unis et en RFA, gros consommateurs de concentrés. De plus, les hémophiles ayant reçu des produits d'un même lot que ceux des malades du SIDA demeurent bien portants. Levine rappelle que l'introduction des concentrés avait suscité de fortes craintes à propos de l'hépatite, mais que ses travaux ont montré qu'en fait, il n'y avait pas plus de risques que pour les cryoprécipités, sauf pour les hémophiles très peu traités.

Une hypothèse générale est que les injections répétées liées au traitement, d'éventuelles infections par des virus tels que le CMV ou l'EBV ou ceux de l'hépatite, voire les caractéristiques du processus de production des concentrés sont à l'origine d'une diminution de l'immunité cellulaire des hémophiles ; ces derniers présentent d'ailleurs souvent des perturbations biologiques non spécifiques. En tout état de cause, un autre facteur serait nécessaire pour que cette immunodépression débouche sur un SIDA[19].

On ne compte guère que deux publications qui jugent crédible l'hypothèse d'un agent transmissible : DeShazo & al. font référence au cas du nouveau-né transfusé ; quant à Tsoukas, il estime que pour renforcer cette hypothèse, il faudrait vérifier la situation des utilisateurs de cryoprécipités sur le long terme, puisque ces produits transmettent l'hépatite. Son raisonnement illustre bien le décalage de la recommandation de Desforges par rapport aux médecins d'hémophiles.

Le consensus qui se dégage des discussions autour des données brutes est bien **l'abstention de toute modification d'envergure de la thérapeutique des hémophiles, et plus précisément la poursuite de l'utilisation des concentrés,** sauf peut-être chez les jeunes enfants et les hémophiles vierges. En décembre, l'éditorial de Jones, spécialiste britannique, résume assez bien ce sentiment.

Ce souci de préserver la légitimité des concentrés amène la NHF en mai, l'association britannique des hémophiles à l'automne à appeler les hémophiles à ne pas modifier leur traitement en raison de craintes injustifiées sur le SIDA, que renforcent le sensationnalisme de la presse

---

19 facteur qui ne serait pas présent dans le sang des donneurs bénévoles selon Rickard (1983b), qui a pourtant constaté quelques mois auparavant que ces donneurs transmettaient bien l'hépatite non-A non-B, et en tire argument pour réclamer l'importation de concentrés en Australie.

et quelques rappels de produits. Il va même conduire le Dr Aledort à s'opposer, à titre personnel, à ce que la FDA prescrive le retrait systématique de lots de concentrés supposés contaminés par un donneur ayant développé un SIDA.

Le SIDA, une maladie très rare provoquée par une susceptibilité individuelle très rare ?

Dès 1983, il apparaît nettement qu'une forte proportion des hémophiles présentent des anomalies immunologiques, qu'ils soient traités avec des produits issus de dons bénévoles ou avec des concentrés commerciaux, alors que les cas de SIDA cliniques sont très rares. **Le débat sur le sens de la relation entre ces anomalies et le SIDA est crucial.** Considérer que le déficit lymphocytaire est la conséquence d'une infection par l'agent du SIDA transmise par dérivés sanguins reviendrait à considérer que tous les hémophiles présentant ces anomalies sont susceptibles de développer un SIDA, le délai d'incubation expliquant l'écart entre la grande fréquence des anomalies et la très faible fréquence des cas cliniques. Considérer que le déficit lymphocytaire est une conséquence d'un traitement transfusionnel comportant de nombreuses injections et stimulations antigéniques, le SIDA clinique étant provoqué par un autre facteur agissant sur ce terrain déprimé est beaucoup plus rassurant[20] : **la rareté des cas cliniques s'explique alors non par un délai d'incubation, mais par la rareté de ce facteur.**

À cet égard, même si cette analogie n'est pas avancée par les médecins d'hémophiles, on peut noter que cette dernière hypothèse les ramène à des situations familières. Le traitement transfusionnel entraîne l'apparition d'anticoagulants circulants chez une petite proportion d'hémophiles (de 6% à 15%). Les raisons pour lesquels ces hémophiles développent ces inhibiteurs, qui compliquent notablement leur traitement, demeurent inconnues, mais on a progressivement établi que ni la nature du produit, ni l'intensité du traitement n'étaient en cause. De même, le traitement transfusionnel entraîne des élévations des transaminases chez de nombreux hémophiles ; selon l'opinion dominante, seule une petite proportion d'entre eux (environ 16% à 20%) présente des formes graves de l'hépatite, et la nature du produit n'est pas en cause. Au regard de ces chiffres, la proportion de malades du SIDA chez les hémophiles ne peut qu'apparaître infime.

Le CDC a une vision dynamique de la maladie, soupçonne la possibilité de contamination des produits sanguins par des donneurs en bonne santé apparente et l'existence d'une longue période de latence de la maladie. À l'inverse, les médecins d'hémophiles adoptent une vision beaucoup plus statique, particulièrement lorsqu'ils s'appuient sur l'absence de cas de SIDA dans leur pays ou sur le faible nombre de cas en général. Un article évoque bien l'hypothèse

---

20 C'est d'ailleurs bien la perception qu'en a le Dr Escoffier Lambiotte, qui juge ce type d'hypothèse rassurante parce qu'elle confine le risque de SIDA aux groupes ayant des pratiques à risque. *Mutatis mutandis*, cette hypo-

que les anomalies immunologiques, beaucoup plus fréquentes que les cas de SIDA clinique chez les hémophiles, soient la partie immergée de l'iceberg, *mais sans la retenir*[21]. Ce n'est qu'à la fin de l'année que quelques études à la fois prospectives et rétrospectives mettent en lumière chez les hémophiles des dégradations des ratios lymphocytaires au fil du temps, ainsi que le développement de lymphadénopathies, évolution clinique également observée chez les homosexuels.

1983 : Une année stratégique pour l'AFH

En France, l'association des hémophiles est confrontée au problème spécifique de ses relations avec le réseau transfusionnel, qui se refuse à accroître la production de concentrés au niveau souhaité par l'AFH.

Un nouvel enjeu : réduire la menace du SIDA

L'alarmisme de la presse et son impact sur les hémophiles

1983 est l'année où l'association qui « lance » véritablement la prophyaxie se voit confrontée aux remous créés par le SIDA. Alors qu'une enquête est lancée sur la situation immunologique des hémophiles français, le sujet est mis publiquement à l'ordre du jour par la presse au printemps : cette dernière, et notamment AM Casteret le 4 mai, insiste sur le risque que présentent les concentrés largement importés depuis 1981, et sur lesquels repose notamment la prophylaxie.

Pour l'AFH et les médecins impliqués dans la promotion de cette approche thérapeutique, le risque est grand de voir d'une part le RTF et particulièrement sa frange « anti-concentrés » prendre prétexte du SIDA pour ralentir les importations et d'autre part des hémophiles alarmés s'interroger sur les risques nouveaux et inquiétants que comporterait le traitement à base de concentrés. La réponse du Pr Ducos appelant à une diminution des prescriptions de concentrés pour réduire les importations, puis l'annonce par le Monde de la prochaine interruption des importations de concentrés assortie d'une citation de la lettre aux hémophiles du Pr Soulier matérialisent ces craintes.

L'AFH publie donc rapidement un communiqué dont les termes (*« Rien ne justifie actuellement le refus par un nombre croissant de patients de certains produits antihémophiliques importés par le CNTS »*) indiquent bien que **la contre-attaque est à mener sur un double front : celui des adversaires traditionnels de l'AFH mais aussi *celui des hémophiles et des***

---

thèse appliquée aux hémophiles confine le risque à un groupe, en apparence très réduit, de patients atteints d'un SIDA clinique, victimes d'une fatalité individuelle analogue à celle que représente l'anticoagulant circulant.

21 Dans le passé, ses auteurs avaient jugé que le risque d'hépatite ne justifiait pas un changement de traitement

médecins moins favorables aux concentrés et à la prophylaxie. L'assemblée générale de juin est une occasion importante pour éviter la démobilisation des membres de l'association[22].

Des données présentées sous un jour rassurant

Les données scientifiques qui sont présentées par le Dr Allain[23] à cette assemblée générale sont actuelles, et reproduisent l'état des connaissances et des hypothèses en cours à cette date[24]. Cependant, il n'évoque pas les travaux relatifs à la fréquence respective des anomalies immunologiques chez les utilisateurs de concentrés et de cryoprécipités.

D'autre part, s'agissant de la situation française en matière de SIDA clinique, les cas d'hémophiles français que le rapport des Drs Allain et Habibi qualifie de *« suspects »* sont présentés de façon beaucoup plus neutre comme des cas *« [présentant] de petites anomalies cliniques de type ganglion hypertrophiés [et] de fièvre prolongée »*[25]. Or, à la date de l'assemblée, un hémophile B de 14 ans suivi par le Dr Gazengel et traité à raison d'une injection par semaine présente déjà des symptômes cliniques associés au SIDA (lymphadénopathie, fièvre persistante, perte de poids de 4 kg) et fait l'objet de traitements et d'examens multiples à l'hôpital Necker[26]. Son cas, le plus suspect selon les Drs Allain et Habibi, n'est pas évoqué lors de la réunion, à laquelle participe le Dr Gazengel.

Une remise en place du débat dans un cadre éprouvé

La discussion qui suit la présentation du Dr Allain montre bien la sensibilité de l'AFH à toute perspective de remise en cause de l'usage des concentrés et du recours aux importations, clés d'une mise en œuvre rapide de la prophylaxie, ainsi que la stratégie de communication retenue : la référence à l'hépatite, et l'assimilation des concentrés à un traitement vital.

C'est à propos d'une éventuelle remise en cause de la prophylaxie en raison du SIDA que le secrétaire général de l'AFH demande au Pr Bernard de situer le risque de SIDA par rapport à l'hépatite, *« bien connue des hémophiles, qui savent, pour celle-ci, faire le rapport entre les avantages et une éventuelle contamination »*. Il connaît bien sûr la réponse : au regard des données de juin 1983, il est clair que le risque est bien inférieur. Poser cette question permet d'obtenir une réponse émanant d'une autorité scientifique incontestable, une caution

---

22 Comme le dit A. Leroux lors de l'assemble générale : *«Il n'y a pas de risques spécifiques du traitement prophylactique, ces risques étant les mêmes que ceux de la transfusion répétitive. Il y a un problème sérieux qui est celui de faire accepter le traitement »*. Il faut en effet le faire accepter par les familles des jeunes hémophiles : elles n'ont pas toujours conscience de la gravité de la maladie si on la laisse à son évolution spontanée, explique le Dr Sultan, et sont donc réticentes face à ce traitement.

23 qui ne fait pas partie des promoteurs de la prophylaxie, si l'on en juge par ses interventions dans la revue de l'AFH en avril.

24 De même, la bibliographie de l'article du Dr Sultan soumis quelques semaines plus tôt reprend la totalité des publications sur le SIDA et les anomalies lymphocytaires des hémophiles.

25 Le Dr Allain mentionne 5 cas, le rapport en comporte 6.

26 Vilmer & al., 1984

externe. Quant à l'ultime témoignage d'une mère d'hémophiles sous prophylaxie publié par la revue, il illustre l'assimilation qui est faite de la prophylaxie et des concentrés aux *« soins appropriés »* évitant le décès de l'hémophile ; ce dernier est sommé de choisir entre les concentrés ou à des risques d'hémorragie mortels.

D'ailleurs, si le Pr Soulier attire bien l'attention des hémophiles sur les incertitudes nées du SIDA, il reprend vite le fil de son argumentation habituelle. Ne manifestant qu'un intérêt limité pour les mesures préventives qui pèseraient sur le réseau (sélection des donneurs, recours aux produits chauffés proposés par les producteurs commerciaux), il est en revanche prompt à appeler les hémophiles à être moins exigeants en matière de concentrés et utiliser davantage de cryolyophilisés. S'ils leur recommande d'attendre deux ans pour mettre en œuvre la prophylaxie, c'est aussi en raison *du surcroît de produits qu'elle réclame.*

Pour l'AFH, ces arguments sont bien la preuve qu'on prend prétexte du SIDA pour éviter de résoudre le problème d'une production nationale insuffisante. Elle exige donc officiellement la poursuite des importations, et renouvelle ses revendications traditionnelles : participation aux décisions concernant les hémophiles, appel à une réforme du réseau.

Cette assemblée générale, dont le compte-rendu très détaillé est publié dans la revue, permet à l'AFH de replacer le SIDA dans un cadre familier pour les hémophiles : le SIDA, moins grave que l'hépatite, est un nouveau prétexte pour ne pas satisfaire leurs besoins, et l'AFH doit poursuivre la lutte pour assurer l'accès de chaque hémophile aux produits et thérapeutiques modernes. **La consommation élevée de concentrés constitue l'approche thérapeutique adaptée, ainsi qu'un moyen de faire pression sur le réseau et les pouvoirs publics.** La motion de la Fédération mondiale, présentée par l'AFH comme une « éclatante » confirmation de la pertinence de sa propre position, sert de nouvelle caution extérieure[27].

Face au RTF : de l'affrontement à la coopération tactique

Lorsque le Dr Garratta prend l'initiative de constituer un comité réunissant des transfuseurs, des médecins d'hémophiles et des représentants de l'AFH pour envisager en commun les problèmes que pose la thérapeutique des hémophiles, il accède enfin à une revendication ancienne et maintes fois répétées de l'AFH. **Surtout, les représentants du RTF acceptent finalement de reprendre à leur compte la structure de consommation souhaitée par les hémophiles**, et de souscrire à l'objectif une consommation annuelle par hémophile de 50 000 UI, reposant à 70% sur les concentrés.

Il s'agit d'une victoire importante pour l'association, dont la revue rend compte avec une grande satisfaction. Même si la direction de l'AFH s'abstient de tout triomphalisme, ce comité sanctionne bien la réussite de la stratégie agressive du président Leroux, combinant criti-

ques de plus en plus acerbes du RTF et pression par la consommation accrue de concentrés, avec le soutien actif de médecins traitants partageant ses vues[28]. Cependant, si cette victoire est réelle, le contexte général demeure source de menaces pour l'AFH : la revue rappelle à plusieurs reprises sa crainte que l'on reproche aux hémophiles le coût de leur traitement. C'est une inquiétude certes ancienne, mais ravivée par la crise économique et financière que traverse la France depuis l'échec de la relance de 1981, qui a accru le déficit public et le déficit commercial.

Du point de vue stratégique, **l'AFH a enfin atteint son objectif principal : faire évoluer le RTF dans un sens conforme à sa vision de la thérapeutique de l'hémophilie.** Le Dr Garretta, qui préside à la restructuration du fractionnement du principal producteur français apparaît plus pragmatique que le Pr Soulier, qui va bientôt prendre sa retraite : pour lui, le RTF peut faire face à l'augmentation des besoins *à condition qu'elle ne soit pas brutale.*

Dans ces conditions, l'AFH n'a plus intérêt à maintenir une pression aussi forte sur la demande de concentrés : le RTF ayant accepté ses exigences, elle apparaîtrait sans doute excessivement impatiente ; d'autre part, au regard du contexte économique, elle n'a aucun intérêt à attirer l'attention sur le coût élevé de la thérapeutique des hémophiles.

Ayant atteint son objectif stratégique, l'AFH peut donc s'engager dans une démarche beaucoup plus coopérative avec le réseau transfusionnel et abandonner la politique revendicative qui lui a apporté le succès au profit d'une approche rationnelle, reposant sur des bases scientifiques objectives. En particulier, le groupe de coordination va confier à un sous-groupe de médecins d'hémophiles le soin de mener des études cliniques pour évaluer la possibilité de remplacer les coûteuses fractions activées importées par des produits français et l'impact des produits chauffés sur les hépatites.

Des médecins traitants impliqués et informés

A l'étranger, on l'a vu, de nombreux médecins d'hémophiles étudient très rapidement la situation immunologique de leurs patients. Les médecins français sont rares à publier dans la presse scientifique internationale mais certains s'engagent dans des démarches comparables, parfois de façon précoce. Ainsi, dès le printemps 1983, le Dr Sultan a procédé à des dépistages du HTLV chez ses patients.

Le projet d'étude prospective lancé par le Dr Allain va amener quelques médecins d'hémophiles (les spécialistes parisiens et les responsables de deux internats) à s'intéresser aux anomalies immunologiques de leurs patients. Les 6 cas suspects identifiés par l'enquête

---

27 Pourtant elle se limite à recommander le statu quo. Ce n'est pas la politique de l'AFH, qui cherche à généraliser des traitements recourant beaucoup aux concentrés.

28 Cette stratégie était d'ailleurs facilitée par l'intérêt financier qu'avant la centralisation des importations par le CNTS, les ETS pouvaient trouver à revendre au prix de cession officiel des produits importés à un tarif nettement inférieur.

nationale sont des patients suivis par ces médecins ou dans le centre de traitement dont ils sont responsables. Ce travail, qui s'inscrit en outre dans un programme de recherche plus général sur le SIDA, va conduire ces médecins à côtoyer des membres de l'équipe française de recherche. Le Dr Gazengel cosigne ainsi l'article publié par cette équipe sur le cas de son patient atteint du SIDA.

La plupart de ces médecins traitants qui s'engagent dans le suivi de l'état immunologique et clinique de leurs patients participent aussi aux activités du groupe de coordination transfusion-hémophilie, qui définit notamment un protocole d'évaluation des produits chauffés pour en contrôler l'efficacité sur l'hépatite.

Ces médecins, proches de l'AFH et souvent impliqués dans la promotion des concentrés et de la prophylaxie, apparaissent ainsi bien informés et bien placés pour l'être, qu'il s'agisse de la situation de leurs patients (qui vont en outre faire l'objet d'un suivi prospectif régulier), de l'avancement des recherches et des hypothèses relatives au SIDA ou de l'évolution de la gamme des produits thérapeutiques proposés par les producteurs commerciaux[29].

À cet égard, les concentrés chauffés, produits récents que seul Hyland propose sur le marché international sans disposer de preuves cliniques de leur efficacité, placent les promoteurs des concentrés dans une situation relativement délicate. Ces derniers ont toujours minimisé le risque d'hépatite et viennent de ramener le risque de SIDA à un niveau inférieur encore. Au regard de leur propre argumentaire, ces produits, plus coûteux, ne s'imposent pas d'emblée ; et les exiger avec vigueur pourrait sensibiliser les hémophiles et les médecins réfractaires aux concentrés à certaines faiblesses de cette argumentation.

En effet, s'il y a un risque, les concentrés chauffés n'ont pas fait la preuve leur capacité à le réduire[30]. Juger nécessaire de les utiliser en dépit de cette incertitude serait reconnaître que le risque est plus important que ce qui a été affirmé : **dans ce cas, une vraie mesure de prudence ne serait-elle pas l'abandon du traitement intensif à base de concentrés** ? Quel que soit l'intérêt que certains médecins peuvent a priori trouver aux concentrés chauffés, il n'est pas surprenant qu'ils ne fassent pas l'objet de vigoureuses réclamations de la part de l'AFH et des médecins traitants, à l'heure où ils s'engagent sur la voie de la collaboration avec le réseau transfusionnel.

---

29 La présentation des médecins traitant d'hémophiles comme isolés et totalement dépendant des informations délivrées par les membres du CNTS, fréquemment avancée dans les années 1990, est ainsi fort éloignée de la réalité pour ce qui concerne l'année 1983, date à laquelle une décision cruciale est prise : ne pas modifier les traitements, ne pas diminuer le recours aux concentrés importés, généraliser la prophylaxie aux jeunes enfants.

30 S'agissant du SIDA, on peut synthétiser les données de 1983 et l'interprétation dominante de ces dernières en disant que l'impact du chauffage sur l'hypothétique agent à l'origine de la maladie reste hypothétique, tout comme le lien entre les concentrés et les cas de SIDA observés chez quelques hémophiles. Quant à l'hépatite, les résultats obtenus in vitro et sur les chimpanzés n'ont pas encore été confirmés par des études cliniques.

L'année de la victoire pour l'AFH?

L'année 1983 apparaît ainsi comme doublement positive pour l'AFH : elle a écarté la menace de voir le SIDA perturber la démarche thérapeutique à base de concentrés qu'elle promeut, et elle a enfin réussi à se faire entendre du RTF, ce qui lui permet de rétablir avec lui des rapports beaucoup moins conflictuels que depuis 1976, date du lancement de la stratégie agressive qui vient d'être couronnée de succès.

Le SIDA demeure cependant une zone d'incertitude majeure pour l'AFH. Les informations alarmistes que peut à tout moment diffuser la grande presse risquent d'inquiéter les hémophiles et de renforcer les arguments des médecins peu favorables à la prophylaxie ou à un usage intensif des concentrés poolés. La médiatisaton de cette maladie mystérieuse et inquiétante menace de rompre le quasi-monopole qu'elle exerce en matière d'information sur les hémophiles.

Ces craintes à l'égard de la presse sont d'ailleurs fondées : à l'occasion du scandale de l'Hévac B, les journaux décrivent abondamment les risques que présentent les plasmas américains ; certains mentionnent les risques pour les hémophiles, les responsables de la transfusion insistent sur la plus grande sécurité du don bénévole français. En août, *Le Monde* signale qu'un hémophile français est atteint du SIDA.

Cet hémophile est l'hémophile B suivi à l'hôpital Necker par le Dr Gazengel. Sa contamination est antérieure à 1981, et il n'a utilisé que des PPSB français, à l'exception de deux injections de concentrés Immuno en 1980. Ce cas ne permet pas d'incriminer une source ou l'autre de concentrés, mais pourrait renforcer les inquiétudes sur les concentrés en général. L'hypothèse émise par l'AFH, selon laquelle il s'agirait d'un hémophile *haïtien,* serait bien rassurante : ce cas étant rangé dans une catégorie à risque différente permettrait de continuer à dire qu'aucun hémophile français n'est atteint du SIDA[31]...

L'attitude de l'AFH et des médecins français défendant le traitement par les concentrés n'est pas isolée. Ainsi que le note avec satisfaction le Pr Larrieu à l'automne, la Fédération mondiale a diffusé la motion de l'AFH et affirmé qu'en l'absence de preuve suffisante, le traitement des hémophiles devait être poursuivi avec les produits existants.

Cependant, l'AFH et les médecins promoteurs de la prophylaxie se distinguent sur un point : le traitement des jeunes hémophiles. Aux États-Unis, la NHF, très tôt associée au suivi épidémiologique du CDC, a recommandé en janvier 1983 de ne pas modifier le traitement des hémophiles majeurs mais a préconisé l'emploi des cryoprécipités chez les nouveaux-nés, les

---

31 Cet épisode peut laisser penser que les médecins traitants n'informent pas toujours parfaitement les responsables de l'AFH : le Dr Gazengel était pourtant bien placée pour détromper l'AFH à propos de ce premier cas français, le malade étant son patient...

enfants de moins de 4 ans et les hémophiles vierges[32]. En Grande-Bretagne, si le Dr Jones défend les concentrés et note avec satisfaction que la plupart des centres continuent à les employer, il juge cependant raisonnable de traiter les très jeunes hémophiles sévères avec des cryoprécipités. En France, la généralisation de la prophylaxie telle que la recommande l'AFH et la pratiquent les Drs Gazengel et Sultan commence par les très jeunes enfants, à partir de 2 ans[33].

LE RÉSEAU TRANSFUSIONNEL : NÉGOCIER AVEC L'AFH UN RYTHME DE CROISSANCE DE LA PRODUCTION

Un réseau toujours hétérogène sous une pression croissante

Les importations, un indicateur stratégique qui passe au rouge

Au début des années 1980, le RTF est clairement sous pression, alors que la situation économique générale de la France, et particulièrement son commerce extérieur, s'aggrave : en 1982, le franc est dévalué de 10%, le déficit commercial atteint 100 GF, ce qui conduit le gouvernement à lancer un plan de reconquête du marché intérieur.

Si, à la fin des années 1970, le débat devenait de plus en plus vif entre le RTF et l'AFH, il n'y avait pas encore de traduction très notable de l'incapacité du réseau à satisfaire les hémophiles : le niveau des importations demeurait relativement faible, à 10% de la consommation apparente[34]. **En 1981, cet indicateur passe au rouge : les importations triplent presque,** pour représenter 25% de la consommation apparente. Cette croissance des importations est due à une forte augmentation des prescription de concentrés par les médecins traitants, qui développent le recours à des thérapeutiques plus consommatrices de produits (traitement de Bonn sur des patients à inhibiteurs, expériences de prophylaxie).

L'incapacité du RTF désormais manifeste et coûteuse en devises à assurer l'autosuffisance nationale suscite des réactions de plus en plus vives du ministère. Dès sa première participation à la CCTS, le Pr Roux indique que la fin des importations est le problème prioritaire à résoudre. Lorsque Gamma TS annonce qu'il souhaite importer du plasma antitétanique, le ministère s'y oppose et organise vigoureusement au cours de l'année 1982 des réunions de mobilisation des ETS pour augmenter la collecte de plasma

S'agissant des concentrés, le CNTS se voit confier début 1982 le monopole de leur importation. Afin d'améliorer la coopération des ETS non fractionneurs, le plasma dépourvu de cryo-

---

32 Ce souci de préserver les jeunes enfants est ancien ; certains promoteurs des concentrés, comme le Pr Mannucci, faisaient aussi cette recommandation vis à vis de l'hépatite non-A non-B. Et plusieurs médecins d'hémophiles, y compris un défenseur des concentrés comme le Dr Levine, ont suggéré cette approche au regard du risque de SIDA.

33 On notera cependant qu'en juillet, le Pr Carnelli, qui fait l'hypothèse que les hépatites ont un effet sur le statut immunologique des hémophiles, estime qu'il n'y a pas de raison de changer le mode de traitement des jeunes hémophiles sévères. Mais il recommande parallèlement l'emploi de concentrés chauffés.

34 production et importations (il n'y a pas d'exportations).

protéines est enfin inscrit à la liste des produits sanguins et les ETS sont incités à améliorer le volume et la qualité de leurs cryoprécipités. Le CNTS lance en 1982 un important programme de modernisation de ses installations de fractionnement et en restructure l'organisation. Lille augmente sa production, ainsi que, à une moindre échelle, Bordeaux et Strasbourg. Des expériences sont tentées pour remplacer, dans le traitement des hémophiles avec inhibiteurs, les produits importés par du PPSB national.

L'air du temps en 1980-1981 est à la restructuration du réseau. Cependant, le changement de majorité politique à la mi 1981, puis le départ de Mlle Mamelet fin 1982 de la sous-direction de l'organisation des soins médicaux de la DGS lui donnent un certain répit sur ce front, d'autant plus que Mme Laroque ne reste qu'un an à ce poste.

Une nouvelle source de menace émerge progressivement : celle des biotechnologies, qui connaissent un grand développement. Pour certains produits, et notamment les réactifs, il sera désormais possible de s'affranchir de l'origine humaine des produits ; le RTF, qui subit déjà une concurrence illégale de la part de l'industrie privée, sera alors confronté à une concurrence tout à fait légale.

La sécurité et la qualité des produits : le poids du paradigme

S'agissant de l'agenda plus routinier du réseau, on constate la permanence de certains réflexes du RTF : le manque d'intérêt pour les maladies transmissibles par transfusion et pour l'amélioration de la qualité des produits et des procédés dans l'ensemble des ETS composant le réseau.

L'hépatite non-A non-B : des données et des risques ignorés

Le problème de l'hépatite ne fait toujours pas partie des priorités officielles du réseau : le sujet n'est pas évoqué à la CCTS, et aucune journée n'est organisée sur ce thème par la SNTS. Des données nationales sur le risque d'hépatite post-transfusionnelle existent : une étude du CNTS sur les hépatites post-transfusionnelles en chirurgie cardiaque a montré que sur une série de 130 receveurs, 13% d'entre eux font une hépatite non-A non-B[35]. Présentée à un congrès à Montréal en 1980, elle n'a pas été publiée. Les débats américains autour des études du TTVG et du NIH n'ont aucun écho institutionnel en France.

Certains centres réagissent cependant : le Pr Ducos, militant du dépistage des anti-HBc, ajouter à ce dépistage celui des ALT[36]. Approchés début 1982 par le Pr Trépo, spécialiste français de l'hépatite, le CTS de Lyon et celui de Toulouse se lancent dans une étude prospective sur l'impact du dépistage des ALT. Celle de Lyon est achevée en février 1983, mais ne fait

---

35 Ce taux est comparable avec celui des deux sites américains de Los Angeles et Houston, dans l'étude du TTVG (15,5% et 17,4% respectivement).

36 Ce qui rend d'autant plus frappant l'inertie de la SNTS et du CCTS, le Pr Ducos président ces deux organismes à partir de 1981.

l'objet d'aucune publication : elle fait pourtant apparaître 7,1% d'hépatites post-transfusionnelles chez les receveurs de dérivés sanguins non poolés. Ce taux est près de quatre fois supérieur à celui observé en Australie.

L'argument de la plus grande sécurité bénévole du don a servi, aux États-Unis à évincer les donneurs rémunérés du système transfusionnel non industriel. Il n'est que relatif, mais conduit à négliger – et de ce fait à minimiser – le risque absolu, c'est à dire le risque lié à la transfusion de sang bénévole. Ce risque n'est pas négligeable, et de surcroît varie beaucoup d'un pays à l'autre. Certains donneurs bénévoles apparaissent ainsi plus dangereux que d'autres, sans que le réseau en tire aucune remise en cause de son assurance et de ses pratiques en matière d'approvisionnements ou de politique de production.

Lorsque la CCTS redéfinit la liste et les normes des produits, non seulement le plasma sec, produit poolé qui, comme le rappelle le Dr Netter, présente un risque élevé d'hépatite, n'est pas retiré de la liste, mais encore la taille maximale du pool est doublée, passant de 12 à 25 donneurs. Pour « compenser », le Pr Soulier fait prescrire une méthode de détection très sensible de l'HBsAg ; mais c'est une fois encore ignorer le risque d'hépatite non-A non-B, beaucoup plus important que celui de l'hépatite B...

La SNTS travaille à la rédaction d'un guide sur l'examen médical du donneur. Mais, alors que la collecte décroît à partir de 1980 et que le nombre de nouveaux donneurs diminue, le volume des prélèvements effectués dans les prisons augmente et atteint près de 19 000 dons en 1983[37]. Tous les centres produisant du plasma sec sauf un collectent en prison. Là encore, des données scientifiques relatives au risque supérieur d'hépatite que présentent ces prélèvement sont ignorées. Une correspondance dans le NEJM rappelle que les nouveaux détenus sont bien plus souvent porteurs de l'HBsAg que dans les années 1970, où la prévalence était déjà très supérieure à la normale ; le Pr Trepo, qui collabore avec le Dr Chataing et le Pr Ducos, considère que militaires et prisonniers font partie des groupes à risque qu'il vaut mieux s'abstenir de prélever.

L'attitude du Pr Ducos apparaît paradoxale : le CTS de Toulouse procède à des collectes dans trois prisons de sa région, à hauteur de plus de 1 000 prélèvements par an, alors que sa perception du risque de l'hépatite suffisamment forte pour qu'il assume, sur les fonds propres de son centre, le dépistage de l'anti-HBc et des ALT. Il y identifie entre 5% et 10% de porteurs de l'anti-HBc.

La croissance des prélèvements en prisons est conforme à la tradition de « débrouillardise » des ETS : confrontés, pour la première fois à une diminution de la collecte nationale, ceux qui

---

37 A cet égard, il convient de noter que cette croissance est antérieure à la note de l'administration pénitentiaire de 1984, qui trouve d'ailleurs son origine dans une demande du directeur de la prison des Baumettes, confronté aux grands besoins du CTS de Marseille, émise en 1982.

le peuvent vont y trouver des sources d'appoint, parfois non négligeables (près de 4% de la collecte à Créteil et à Evry).

La qualité des produits : éviter des normes contraignantes

S'agissant de la qualité et de la sécurité des produits et des procédés, l'actualisation des textes montre que **les vieux réflexes d'alignement de la norme sur les possibilités de l'ETS le moins performant perdurent** ; c'est flagrant pour la durée de congélation du PFC, pour la recherche d'agglutinines irrégulières sur le sang total, ou pour la concentration des immunoglobulines anti-rabiques[38]. La CCTS renouvelle les autorisations de produire les concentrés unitaires de plaquettes alors que le contrôle de qualité a montré des défaillances dans de nombreux ETS. Enfin, aucune modification au mode de contrôle des produits n'est apportée : il est toujours assuré par les centres eux-mêmes, le LNS se limitant à enregistrer les protocoles. La DGS doit d'ailleurs rappeler à l'ordre les ETS qui communiquent des protocoles de production incomplets. De toutes façons, le rapport du Dr Garretta avait estimé franchement que ce système de contrôle était largement artificiel, tant dans les ETS qu'au LNS.

En revanche, le réseau poursuit ses vieux combats : maintien de fait du monopole des médecins sur la direction des centres de transfusion, recherche du monopole des analyses immunohématologiques, reconnaissance d'un statut hospitalo-universitaire spécifique à la transfusion, défense des préleveuses, etc.

On peut cependant observer, parallèlement au maintien de ces traditions bien établies du réseau, l'émergence progressive dans certaines instances de la transfusion d'une nouvelle génération d'acteurs, promoteurs d'une approche plus professionnelle d'un certain nombre de pratiques. C'est notamment le cas du Dr Habibi, qui se voit confier la responsabilité de divers rapports par la SNTS, avant de devenir membre de son bureau en 1983 ; c'est aussi le cas de l'adjoint du Pr Soulier, le Dr Garretta ; à l'issue de sa formation au management, il prend en charge une restructuration d'envergure du CNTS, principal centre de fractionnement français, et se voit demander un rapport sur l'organisation de la transfusion sanguine. À la CCTS, le Dr Genetet apporte souvent un regard plus juridique sur les dossiers traités ; il intègre le bureau de la SNTS en 1983. À l'inverse, certaines grandes figures des années 1970 s'effacent, comme le Pr Cazal, le Dr Ropartz ou le Dr Harousseau.

Quelles que soient ces évolutions, le RTF n'en demeure un réseau très hétérogène, dont les conditions techniques de fonctionnement laissent à désirer dans de nombreux domaines.

Le RTF face au SIDA : des décisions sous contrainte

---

[38] pour ce dernier produit, c'est certes une position éthique qui empêche le Pr Streiff d'immuniser des donneurs ; mais elle ne l'empêche pas de commercialiser des immunoglobulines d'une concentration inférieure à toutes les normes existantes, problème purement « *psychologique* » aux yeux du Pr Ducos.

Le précédent américain : pas de preuves, mais des mesures de prudence... très prudentes

On a vu que les données scientifiques relatives au risque de transmission par transfusion sanguine (pour les autres receveurs que les hémophiles) sont particulièrement réduites. Fin 1982, le CDC n'a signalé qu'un cas « *possible* », qui fait l'objet d'une publication en avril 1983. Sur les 5 autres cas en cours d'examen annoncés à la réunion qu'il organise le 4 janvier, seul un sera publié, en novembre 1983. Au cours de l'année, l'écart apparaît croissant entre le nombre de cas présentés comme « *associés à des transfusions* » par le CDC et le nombre de cas publiés dans la littérature scientifique. Le CDC associe à la transfusion tout cas n'entrant pas dans les autres catégories dites « à risque » et ayant subi une transfusion dans les 5 années précédant l'apparition de la maladie. Sur deux des 3 cas publiés dans des revues scientifiques[39], les auteurs ne savent pas si les donneurs impliqués dans les transfusions ont ultérieurement développé un SIDA.

Au vu de l'étroitesse des bases scientifiques sur lesquelles se fonde le CDC pour insister sur les risques de transmission par le sang et les dérivés sanguins et appeler à des mesures préventives, le système transfusionnel américain ne peut que manifester de fortes réticences : ne vient-il pas, en dépit de données bien plus établies, de refuser de recommander un dépistage systématique des ALT pour diminuer le risque de transmission de l'hépatite non-A non-B ? De surcroît, le CDC s'immisce en quelque sorte dans les relations établies entre la FDA, les organismes de transfusion et les industriels du fractionnement, alors que le précédent de la fausse alerte lancée en 1976 ne peut que nuire à sa crédibilité du CDC : on peut aisément le soupçonner de dramatiser indûment la situation en matière de transmission par le sang[40].

Face à l'activisme du CDC, les premières recommandations des organismes de transfusion sont particulièrement prudentes : elles insistent à plusieurs reprises sur l'absence de preuve de transmission du SIDA par le sang. De façon peu surprenante, le dépistage de l'anti-HBc, proposé par le CDC sur la base de données non publiées, est refusé en raison de son coût et de son impact sur la collecte : on estime que près de 5% des donneurs américains sont porteurs de cet anticorps.

Les modalités de la sélection des donneurs à risque font débat : à l'information préalable du donneur par voie documentaire s'oppose l'interrogatoire direct de ce dernier par l'équipe de

---

39 deux cas auparavant signalés par le CDC (dont le nourrisson), un cas français.

40 Le CDC a été à l'origine d'un important scandale de santé publique en 1976. Venant d'identifier un nouveau virus grippal, proche de celui de la grippe espagnole ayant tué 450 000 personnes en 1918-1919, et craignant qu'une épidémie tue un million d'Américains, le CDC a fermement recommandé le lancement un programme de vaccination massif de la population. Le président Ford décide de suivre cet avis, et demande au Congrès de consacrer 135 M$ à une campagne de vaccination préventive. En dépit des doutes émis par des scientifiques et des responsables de la santé publique, la campagne est lancée début octobre. Le vaccin s'avère très vite provoquer quelques effets secondaires mortels. En dépit des explications du directeur du CDC selon lequel « *parmi les personnes de 70 à 74 ans, on doit s'attendre à 10 à 12 décès pour 100 000 vaccinations* », la campagne est progressivement interrompue. (Dab, 1993)

collecte. Ce dernier imposerait un face à face éventuellement délicat au personnel de la transfusion, auquel l'information par voie écrite permet d'échapper. Les organismes de transfusion jugent inappropriées des questions sur les préférences sexuelles des donneurs et conseillent de s'intéresser aux signes cliniques susceptibles d'être liés au SIDA dans l'interrogatoire du donneur. Seule la NHF se montre plus résolue : elle appelle les producteurs de concentrés à identifier, par des questions directes, les donneurs à risque, et notamment les homosexuels, ce qui suscite des protestations de la communauté homosexuelle. La FDA adopte un compromise : elle recommande que l'information du donneur, préalablement au don, mentionne explicitement les catégories à risque.

En France : un état des lieux rassurant, mais une presse alarmiste

Dès le début 1983, la presse évoque l'existence de cas de SIDA transmis par transfusion, dont celui du Français transfusé à Haïti. Elle est bien informée, dispose souvent des dernières données publiées[41]. Cependant, certaines affirmations sur le risque de transmission par transfusion sanguine reprennent les interprétations « alarmistes » du CDC. Ainsi AM Casteret présente-t-elle comme acquises de nombreuses hypothèses non prouvées et encore très largement discutées : transmission par voie sanguine, existence de porteurs sains, longue durée d'incubation.

Devant l'apparition de la maladie, le réseau transfusionnel français a réagi dès le début de l'année en lançant une étude sur l'impact du SIDA sur la transfusion sanguine. Dans l'attente des résultats de cette étude menée par le Dr Habibi, les représentants du RTF n'évoquent pas le sujet à la CCTS.

Les données présentées par le rapport du Dr Habibi sont complètes au regard de l'état des connaissances du moment. En revanche, leur interprétation est rassurante : le cas du Français transfusé à Haïti est présenté comme une coïncidence, les donneurs impliqués n'ayant pas de signe clinique de SIDA[42]. Le nombre de cas de SIDA post-transfusionnel en France est donc ramené à 0, ce qui conduit à conclure que le risque de transmission du SIDA par transfusion en France *« ne repose sur aucune donnée tangible »*.

L'interprétation de ce cas (le second publié dans la presse scientifique) est cruciale moins pour la transfusion française (qui ne peut être impliquée par du sang collecté à Haïti) que pour la transfusion en général. Le cas du nourrisson de San Francisco n'est probant qu'en apparence : si un donneur ayant ultérieurement développé un SIDA est impliqué, le bébé a été très

---

41 Le cas du Français transfusé n'est publié qu'en mai, la presse française en parle fin janvier. Libération relève la forte prévalence des cas de SIDA dans les prisons new-yorkaises, notant de surcroît que le système de catégorisation adopté par le CDC ne met pas en valeur leur existence. Le quotidien est ainsi plus précis que le BEH français. Enfin, au moins un quotidien national a reçu copie du rapport du Dr Habibi.

42 La transfusion a eu lieu 4 ans avant l'apparition du SIDA chez le receveurs. Les auteurs signalant le cas évoquent une longue durée d'incubation.

massivement transfusé, et l'immunité d'un nouveau-né est encore très fragile. Le Français est un adulte, et n'a subi qu'une transfusion ordinaire. Mais pour considérer que ce cas illustre le risque de transmission du SIDA par voie sanguine, il faut faire l'hypothèse que le SIDA puisse avoir une durée d'incubation de l'ordre de 4 ans, tant chez le receveur que chez les donneurs ; c'est à dire adopter une vision très dynamique de cette maladie encore très mystérieuse.

S'agissant des hémophiles, 6 cas suspects ont été identifiés, *dont certains n'ont été traités qu'avec des produits français*, ce qui pourrait remettre en cause la conclusion précédente sur l'absence de données relatives à une transmission du SIDA en France. Mais le rapport estime que le lien de leurs symptômes cliniques et biologiques avec le SIDA n'est pas établi. S'agissant des anomalies immunocellulaires que présentent certains hémophiles, le rapport évoque l'hypothèse des stimulations transfusionnelles répétées.

On peut penser que la classification des cas comme seulement « *suspects* » repose sur une définition bien stricte du « *SIDA authentique* » et sollicite quelque peu les données, particulièrement celui de l'hémophile B, qui sera considéré comme un cas de SIDA dès le mois de juillet. Le rapport adopte là une vision particulièrement statique de la maladie. Mais ce cas est très perturbant pour le RTF, car cet hémophile n'a utilisé, précise le rapport, qu'un produit bien français, le PPSB ; cela met à mal l'argumentaire traditionnel concernant la plus grande sécurité des produits français, et la proposition de réduire les importations de concentrés[43].

En tout état de cause, les pressions extérieures obligent le réseau à prendre rapidement position. La presse met en cause les plasmas américains, qui servent à produire les concentrés importés et le vaccin Hévac B. AM Casteret appelle à l'interruption des importations de concentrés, s'interroge sur l'utilisation des vaccins issus de plasma américains ; elle interpelle aussi la SNTS à propos de la sélection des donneurs à risques.

Le RTF face aux « donneurs à risque » : informer ou interroger ?

Anticipant sur les mesures à venir, et s'inspirant des recommandations de la FDA, le CNTS (où travaille le Dr Habibi) met en place un questionnaire direct des donneurs, interrompt les collectes en prison, et demande aux producteurs étrangers de concentrés de garantir qu'ils prennent des précautions. Le questionnaire est envoyé pour information aux instances nationales de la transfusion, mais l'arrêt des collectes carcérales, s'il entraîne l'interruption de celles de l'Assistance Publique à la Santé, ne fait l'objet d'aucune information de la CCTS, pas plus d'ailleurs que les doutes du CTS de Versailles.

---

43 On peut imaginer le soulagement du CNTS lorsqu'une analyse approfondie du cas fait apparaître à l'automne une injection de produits Immuno, ce qui laisse ouverte la possibilité de contamination par ce produit.

S'agissant des mesures de prévention envisageables, le rapport du Dr Habibi est exhaustif : Il mentionne notamment le dépistage de l'anti-HBc[44]. Mais là encore, les recommandations très prudentes. Le risque du SIDA en France est qualifié de minime, comparé notamment à celui des hépatites non-A non-B. Cette comparaison, objectivement exacte, n'est pas anodine. Le RTF n'a jusqu'à présent mené aucune action visant à réduire ce risque ; évaluer le risque de SIDA comme inférieur à celui de l'hépatite non-A non-B n'incite guère à l'action.

Le rapport propose une approche rationnelle du problème : mise en place d'une ***expérience*** de sélection des donneurs à risque (interrogatoire *et test de l'anti-Hbc*) dans quelques centres de transfusion, parallèlement à une campagne d'information nationale des groupes à risque menée en dehors de la transfusion. Au vu des résultats de cette expérience, des mesures générales pourront être envisagées. S'agissant des hémophiles, une approche coopérative visant à réduire le recours aux importations est suggérée.

Ces recommandations qui représentant une démarche rationnelle et scientifique, servent aussi à préserver l'autonomie du réseau. L'expérience permettra d'évaluer le dispositif recommandé. Elle prévient aussi une mesure générale, c'est à dire une mesure qui contraindrait tous les ETS à agir alors que nombre d'entre eux peuvent se sentir très peu concernés par une maladie « exotique » et très parisienne.

Si le rapport Habibi évoque et étudie la possibilité de mettre en place un dépistage de l'anti-Hbc, à la CCTS, la discussion sur les éventuelles mesures à prendre ne porte que sur la façon d'éviter de prélever un donneur appartenant à une catégorie « à risque ».

Au-delà de la recherche des signes cliniques suspects, faut-il interroger précisément le donneur sur son éventuelle appartenance à un tel groupe, ou se contenter de lui remettre un document d'information préalable incitant à l'autoexclusion ? **L'enjeu est en fait de savoir si le médecin de collecte devra évoquer le problème en face à face, ou s'en remettre à une procédure lui permettant d'éviter ce face à face non exempt de risques de dérapages.**

Au sein du réseau, l'interrogatoire du donneur est depuis longtemps considéré comme peu fiable, opinion confirmée par les récents dépistages expérimentaux du paludisme[45]. D'autre part, refuser un donneur lors de l'examen médical, particulièrement en collecte mobile, a toujours été jugé délicat par les médecins de collecte, particulièrement si certains facteurs de risques ont une caractéristique géographique (les Africains pour le paludisme, par exemple). En conséquence, l'IGAS a régulièrement constaté et signalé que l'examen médical était un point faible des ETS, ainsi qu'une source d'économies (recours à des médecins vacataires, par exemple).

---

44 il réduirait en outre le risque d'hépatite non A non B ; mais ses inconvénients sont nombreux ; l'impact sur la collecte serait de 5%, il serait coûteux et seul un fournisseur le propose.

45 sans parler de la valeur d'un antécédent clinique de l'hépatite, que le RTF juge invalidé par le dépistage de l'HBsAg depuis 1971.

Il n'est donc pas étonnant que le Pr Ducos et la majorité des représentants des ETS ne soient pas favorables à un questionnaire. Pour le Dr Genetet, il faut certes agir pour protéger la responsabilité juridique des centres, mais sans risquer de choquer les donneurs.

Cependant, la DGS souhaite prendre une mesure générale, notamment en raison des pressions récentes de la presse[46]. Pour les ETS, l'enjeu est alors de s'assurer que cette mesure générale sera la moins contraignante possible, et laissera chaque centre maître de la façon de l'appliquer. Quant au dépistage de l'anti-HBc, que pratique pourtant le Pr Ducos, sa disparition de l'agenda institutionnel du réseau ne surprend pas, puisque cette mesure n'a pas été envisagée pour un risque réel (l'hépatite B, voire l'hépatite non-A non-B), et qu'il a également été écarté aux USA.

Lorsque les responsables d'ETS reçoivent la circulaire du 20 juin, les critiques de la presse et des associations de défense des homosexuels que vient de susciter le questionnaire expérimental du CNTS ne peuvent que confirmer leur crainte d'être taxés de racisme « anti-pédés » ou « anti-Africains », et accroître les difficultés du face à face avec les donneurs. Même le CNTS, qui s'est montré en pointe sur le sujet, revient partiellement en arrière : pour les collectes de sang ordinaire, le questionnaire est remplacé par une note d'information « succincte », remise préalablement à l'examen médical.

Face aux hémophiles : du refus des concentrés à la négociation du rythme d'augmentation de la production

Le SIDA dans l'affrontement RTF-AFH : ressource ou contrainte ?

L'apparition de cas de SIDA chez les hémophiles américains fournit certes un argument au CNTS et aux fractionneurs pour contrer les importations, mais comme pour l'hépatite quelques années plus tôt, il est à double tranchant, et sa portée est faible. Il n'est donc guère mobilisé. En effet, l'AFH et les médecins traitants promoteurs des concentrés ont réussi à imposer, en dépit des efforts du RTF, la légitimité du traitement avec les concentrés. Le RTF préférerait de son côté fournir des cryolyophilisés plutôt que des concentrés[47]. Jeter l'opprobre sur les concentrés étrangers risquerait d'augmenter la pression pour une augmentation rapide de la production nationale *de concentrés*. De plus, il n'est pas sûr que cela soit très convaincant : les données scientifiques sont très ambiguës, et partout dans le monde, les médecins d'hémophiles multiplient les hypothèses pour éviter d'incriminer les concentrés commerciaux.

---

46 La présentation du communiqué de presse du ministère à la CCTS en est une manifestation

47 En revanche, les fractionneurs sont, de longue date, défavorables aux cryoprécipités congelés. Le débat international relatif à la sécurité respective des concentrés et des cryocongelés ne serait d'aucune aide aux fractionneurs pour peser sur la demande de concentrés, et n'est donc pas exploité. À l'inverse, les opposants traditionnels au fractionnement généralisé et aux concentrés rappellent régulièrement que les cryocongelés sont des produits plus sûrs.

Aucun argument relatif au risque que peuvent présenter les concentrés au regard du SIDA n'est d'ailleurs mentionné à la CCTS[48]. Le Pr Soulier reprend la revendication des centres de fractionnement : que le ministère recommande l'emploi des cryocongelés ou cryolyophilisés de préférence aux concentrés, et incite les ETS à décourager l'utilisation du PFC et accroître la production de plasma de qualité cryo.

Les produits chauffés ne sont que marginalement évoqués pendant l'année 1983. Leur apport en matière de sécurité apparaît sujet à caution, leurs effets à long terme (création d'inhibiteurs) restent à établir. Mais **pour le RTF, ces produits représentent une double menace**. S'ils sont efficaces, le vieil argument de la plus grande sécurité des produits bénévoles par rapport à l'hépatite, déjà bien mis à mal, n'aura plus lieu d'être. À un moment où les hémophiles, inquiétés par la presse, s'interrogent sur leur traitement et le SIDA, le risque est grand de les voir réclamer un produit présenté comme potentiellement plus sûr par les services commerciaux d'Hyland. Or le RTF n'est pas en mesure de préparer ces produits : les produits commerciaux apparaîtraient alors plus sûrs que les produits bénévoles... D'autre part, le chauffage est réputé entraîner une perte de rendement significative, ce qui risque encore de compliquer l'objectif d'autosuffisance du RTF s'ils deviennent progressivement la référence en matière de concentrés[49].

Le chauffage des concentrés constitue ainsi une zone d'incertitude importante pour le RTF. Les fractionneurs ont intérêt à faire des recherches en matière d'inactivation virale, pour ne pas être pris au dépourvu, mais n'ont aucun intérêt à ce que la preuve d'une plus grande sécurité de ces produits soit apportée, ni à en promouvoir l'usage, particulièrement tant qu'ils n'en maîtrisent pas la technologie. Un premier axe d'action est le lancement d'études cliniques visant à en apprécier l'efficacité réelle au regard de l'hépatite, seul domaine dans lequel ces produits excipent d'une plus grande sécurité. L'enjeu d'une telle étude, que l'absence d'études cliniques publiées justifie aisément, est important : s'ils apparaissent ne pas réduire le risque d'hépatite, la menace qu'ils représentent sera fortement diminuée.

De l'affrontement à la négociation d'un compromis

Mi 1983, les fractionneurs se livrent à la CCTS à un dernier baroud d'honneur en réclamant que le ministère s'impliquent pour imposer une structure de consommation aux médecins traitants des hémophiles. Le ministère ayant décidé, sur ce dossier, de ne pas s'impliquer, la création du groupe de coordination sur la politique en matière de produits antihémophiliques

---

48 à l'exception d'une question du Dr Brunet sur la sécurité des différents produits, qui conduit le Dr Allain à évoquer les recherches en cours sur le chauffage.

49 Fin 1983, le Pr Soulier présente le triple inconvénient des produits chauffés dans l'ordre suivant : rendement diminué de 15% à 20%, prix plus élevé alors que le coût du traitement des hémophiles est déjà très important (c'est en fait le même argument, mais destiné à la sécurité sociale), immunogénéicité éventuelle.

manifeste la reconnaissance, par le RTF, de la nécessité d'une nouvelle stratégie, collaborative, avec l'AFH et les médecins prescripteurs.

Pour sortir de l'affrontement stérile dont les échanges Soulier-AFH du début de l'année constituent l'apogée, les principaux fractionneurs doivent négocier : s'ils acceptent de reprendre la structure de consommation préconisée par l'AFH, c'est à condition que désormais, la demande évolue en fonction de l'offre nationale, de façon à réduire progressivement mais rapidement les importations. En particulier, le basculement du cryolyophilisé vers le concentré ou le lancement des programmes thérapeutiques gros consommateurs de produits doit se faire de façon coordonnée avec les producteurs. En d'autres termes, les prescripteurs doivent s'engager à ce que la croissance de la consommation *suive, et ne précède plus,* la croissance de la production nationale. Disposant désormais du monopole officiel des importations, le CNTS maîtrise un levier important sur l'AFH et les médecins prescripteurs, et les deux parties ont donc un intérêt stratégique à collaborer.

Pour les fractionneurs, et le principal d'entre eux, le CNTS, **ce comité constitue ainsi le moyen de réduire l'incertitude à laquelle quel ils sont confrontés depuis 1981 : celle d'une expansion incontrôlée des importations sous la pression des prescriptions de produits qu'ils ne produisent pas en quantité suffisante.**

Alors que cet armistice vient de s'établir entre fractionneurs et représentants des hémophiles, le Pr Soulier se montre fin 1983 plus rassurant sur le risque que représente le SIDA pour ces derniers[50] : il est trop tôt pour incriminer les concentrés commerciaux, les anomalies immunocellulaires ne sont pas spécifiques, enfin il est possible que le déficit immunitaire soit une conséquence des stimulations allogéniques répétées et non d'une attaque virale. Deux affirmations rasssurantes du Pr Soulier sont fausses : l'absence d'implication d'autres dérivés pouvant transmettre des infections, *comme le PPSB*, et l'absence de cas de SIDA chez les hémophiles français. Le premier cas de SIDA chez un hémophile français est un hémophile B essentiellement traité avec du PPSB français : le Pr Soulier le mentionne discrètement comme *« atteint d'infections opportunistes »* en note de bas de page. De même, le Pr Ducos passe-t-il ce cas sous silence lorsqu'il *« démolit magistralement le spectre du SIDA »* devant les hémophiles de sa région.

LA DGS ET LE MINISTÈRE : RETOUR AU « LAISSEZ FAIRE » ORIGINEL ?

La fin d'une époque interventionniste

Fin 1982, Mlle Mamelet quitte ses fonctions à la DGS pour prendre sa retraite. Avec elle prend fin une décennie pendant laquelle la DGS, rompant avec la tradition de soutien bien-

---

50 Il rappelle cependant qu'il préférerait un usage moins général des concentrés, que la prophylaxie lui paraît prématurée, et récuse les produits chauffés (cf. supra).

veillant et non directif instaurée par le Pr Aujaleu, s'est fortement impliquée pour faire tenter de faire évoluer le réseau transfusionnel et le rapprocher des normes de l'industrie pharmaceutique. Si l'impulsion initiale a été donnée par le Dr Charbonneau, c'est Mlle Mamelet qui a maintenu ce cap. Avec des moyens d'action limités, sans réels relais sur le terrain, les résultats obtenus sont nettement en retrait des recommandations des rapports de 1970-1972 et des ambitions de l'époque. Elle a souvent du composer, notamment avec les soutiens politiques des ETS, et il lui faut exercer une pression constante sur les centres pour qu'ils respectent les prérogatives de l'État et les nouvelles contraintes qu'elle a réussi à leur imposer[51].

Son départ de la DGS paraît symboliser un retour à l'approche peu directive des origines du RTF. Sur un dossier très symbolique (la direction des ETS par les non médecins), le Pr Roux fait ainsi preuve, lors de sa première participation à la CCTS, d'une grande complaisance : pour lui, le refus de nommer une pharmacienne n'est certes pas conforme aux textes, mais l'est bien à leur « *esprit* ».

Sur l'agenda de la DGS dans la période 1982-1983 relatif à la transfusion, **seul le problème des importations paraît susciter une ferme mobilisation**, tant pour les concentrés que pour les immunoglobulines. La réflexion en vue d'une réforme est mise en sommeil dans l'attente de directives du cabinet du secrétariat d'État, et aucun sujet d'ordre stratégique n'est mis à l'ordre du jour à cette période.

On observe parallèlement une poursuite de la sous-traitance de l'expertise technique des dossiers à des groupes de travail de la SNTS, entamée dès la fin des années 1970, suite à la réorientation de cette dernière sur des aspects plus opérationnels. La nomination du président de la SNTS à la présidence de la CCTS fin 1981 a marqué la réussite de cette stratégie du Pr Ducos, et facilite la poursuite de cette évolution.

La DGS face au SIDA

La cellule SIDA et sa perception du risque

La DGS a signé début 1982 une convention avec le groupe de suivi informel qui s'est créé début 1982 pour mener une enquête épidémiologique sur les infections opportunistes et le sarcome de Kaposi, et l'un de ses membres, le Dr Brunet, est embauché par la DGS. À partir de 1982, le BEH diffuse régulièrement quelques informations sur le SIDA.

À la différence du CDC, le BEH ne raisonne pas en termes de catégories à risques[52]. En particulier, le souci d'effectuer un recensement le plus complet possible de la maladie lui fait craindre que l'attention ne se porte que sur les homosexuels. Le BEH ne reprend pas à son

---

51 Ainsi en 1982 des rappels sur le dépôt des protocoles de production au LNS

52 Elles ne sont citées pour la première fois qu'en juin 1983, le BEH y ajoutant les personnes originaires d'Afrique équatoriale. Ce n'est qu'à partir de début 1984 que le BEH modifie le mode de présentation de ses données, croisant les groupes à risque du CDC avec l'origine des patients

compte l'idée d'unicité des manifestations du déficit immunitaire ; ses critères de classification distinguent selon les manifestations cliniques (Kaposi et infections opportunistes) de la maladie[53], ainsi que le comportement sexuel et l'origine géographique des patients. Sur ce dernier point, le BEH analyse d'abord les voyages effectués par les malades sans tenir compte de leur nationalité ; puis, lorsque les cas signalés en France concernent un nombre croissant d'immigrants haïtiens et surtout d'Afrique de l'Ouest, il recense chez les Français ceux qui ont fait des voyages fait dans des zones qui pourraient être des foyers du SIDA (USA, Haïti, Afrique équatoriale) : à la mi 1983, c'est le cas de 76% de ceux sur lequel ce travail a pu être fait.

Sans que cette conclusion soit explicitement avancée par le BEH, le mode de présentation des données du SIDA en France en 1982-1983 incite à considérer les cas observés en France comme des cas « importés » : mi 1983, 32% des malades sont de nationalité étrangère, et près de 80% des cas ont un lien avec un foyer étranger. L'épidémiologie française apparaît d'ailleurs nettement distincte de celle des États-Unis : seuls 59% des cas concernent des homosexuels, contre 75% outre Atlantique ; de même, on ne compte aucun toxicomane, contre 15% aux États-Unis.

Par ailleurs, si le CDC apparaît dès la fin 1982 très préoccupé par le risque de transmission du SIDA par le sang et fait un lobbying intensif pour que des mesures préventives soient prises par le système transfusionnel américain, cela ne paraît pas être le cas des membres du groupe français de suivi sur le SIDA, alors même que les chercheurs de ce groupe s'orientent vers l'hypothèse virale[54]. Le premier cas français de SIDA chez une personne ayant été transfusée à Haïti est mentionné incidemment fin 1982 par le BEH : la catégorie pertinente n'est pas la transfusion, mais le voyage à l'étranger. En juillet 1983, le cas du premier hémophile français est signalé sans commentaire. Le BEH n'a pas repris les informations du CDC sur les cas du nourrisson transfusé, des prisonniers ou sur des cas de transmission par contacts intimes.

Lorsque le réseau discute du rapport du Dr Habibi, la représentante de la DGS, Mme Laroque, n'est pas favorable à un interrogatoire « inquisitorial » du donneur, et préfère son information ; mais elle juge que le ministère ne doit pas laisser le réseau transfusionnel prendre seul en charge cette action ; par ailleurs, elle refuse qu'une directive restreigne l'usage des concentrés importés par les hémophiles.

Quant au Dr Brunet, qui représente le groupe de suivi, il considère que les mesures examinées ne peuvent être qu'expérimentales, en attendant que l'on dispose d'un marqueur spécifique de l'affection. S'il estime que la maladie peut s'étendre en France, il ne mentionne pas le risque

---

53 Le Kaposi touche davantage les homosexuels, et son taux de mortalité est plus faible.

54 C'est fin 1982 que J. Leibowitch reprend l'hypothèse d'une implication du HTLV, et que L. Montagnier, spécialiste des rétrovirus à Pasteur, est contacté.

transfusionnel, et n'insiste aucunement sur le risque des concentrés, se contentant d'une question à ce propos. Sur le risque de contamination par le sang et les dérivés sanguins, le spécialiste français du ministère de la santé apparaît ainsi en net retrait par rapport à la position maximaliste adoptée par le CDC aux États-Unis.

Les pistes explorées mi-mai par le groupe de recherche sur le SIDA pour prévenir le risque transfusionnel potentiel l'étaient de façon assez prudente : l'interruption des importations de concentrés suscitera des remous chez les utilisateurs, et comment les remplacer ? Quant à la discrimination clinique des donneurs, elle posera des problèmes[55]. Le groupe a recommandé la mise en œuvre généralisée d'un dépistage sérologique comme celui de l'anti-HBc, et une sélection clinique des seuls donneurs qui fournissent le plasma utilisé pour les concentrés anti-hémophiliques. Cette dernière proposition est matériellement inapplicable en France, les prélèvements n'étant pas destinés à des produits précis en dehors des immunoglobulines et des sérums tests.

Une circulaire prise sous pression

Alors que les Drs Allain, Habibi et Brunet rédigent le projet de circulaire sur la sélection des donneurs, la presse, relayant des associations d'homosexuels, critique parfois très vivement le questionnaire expérimental déjà mis en place au CNTS. Le Pr Roux ne défend pas cette démarche, précisant au contraire qu'il ne recommande que la diffusion d'une note d'information. Ces réactions ne sont sans doute pas étrangères au caractère très peu directif de la circulaire, qui s'inscrit de toutes façons dans la tradition ancienne du mode d'action de la DGS à l'égard du réseau transfusionnel.

Intervenant dans le « colloque singulier » entre le médecin chargé de l'examen médical obligatoire et le donneur de sang, la circulaire du 20 juin veille en effet à préserver l'autonomie des responsables d'ETS[56]. Rappelant le caractère *« minime »* du risque, la circulaire fait le choix de l'information ***des*** donneurs et de leurs associations, avec lesquels les ETS devront examiner les moyens de prévention *« adaptés aux conditions locales »*. La remise d'un message d'information ***du*** donneur est prévue *« le cas échéant »* à l'initiative du médecin responsable de collecte. Comme le rappellera le Dr Soulier à la fin de l'année, cette directive *« laisse une grande latitude aux directeurs d'ETS »*.

Cette circulaire est très paradoxale : elle respecte *explicitement* la traditionnelle autonomie des ETS, mais en leur demandant, pour pallier un risque présenté comme *« minime »*[57] de

---

55 Aucune recommandation n'est faite à propos des plasmas importés pour la production de l'Hévac B.

56 Du strict point de vue juridique, cette autonomie est particulièrement grande depuis 1976 ; s'il prescrit un examen médical avant le don, l'arrêté relatif aux prélèvements pris à cette date ne comporte plus aucune précision sur les contre-indications au don : le médecin les apprécie librement.

57 et de surcroît essentiellement parisien : sur les 59 cas de SIDA français recensés en juin, 53 l'ont été en région parisienne.

prendre des mesures contraires à leurs habitudes (s'impliquer dans l'examen médical), indiscrètes vis à vis des donneurs, et susceptibles de créer des remous auprès de ces derniers, voire dans la presse, et ce à un moment où le réseau peine à trouver de nouveaux donneurs.

Il est frappant de constater qu'aucune des mesures suggérées par les experts n'est reprise par le ministère. Le Dr Habibi propose une démarche expérimentale incluant le dépistage sérologique de l'anti-HBc et une sélection des donneurs rigoureuse, qui permettrait notamment d'évaluer l'utilité d'une généralisation de ces mesures. L'équipe de recherche propose un dépistage généralisé de l'anti-HBc et une sélection des donneurs limitée à certains produits. Or, le ministère adopte une mesure générale d'information préalable des donneurs.

Cette circulaire apparaît être le fruit d'un compromis qui, face aux pressions de la presse susceptibles d'inquiéter le public, permet au ministère de manifester que les autorités se préoccupent bien du sujet. C'est une action qui a les apparences de la fermeté : la DGS reprend une initiative du CNTS et l'impose au RTF, mais sous pression extérieure et en laissant toute latitude aux ETS pour l'appliquer[58].

La DGS et le traitement des hémophiles

Sur le sujet des produits anti-hémophiliques, la démarche de la DGS apparaît dans l'ensemble très libérale. Elle laisse les parties prenantes trouver elles-mêmes un moyen de résoudre directement leurs problèmes.

En confiant le monopole des importations au CNTS, elle restructure le système d'action d'une façon fondamentale : un seul acteur, le CNTS, est désormais responsable de l'indicateur majeur de performance du réseau. **Incapable de réguler le système transfusionnel en usant de ses pouvoirs régaliens, le ministère renvoie de facto cette mission au CNTS**, à charge pour lui de mettre en place les mécanismes lui permettant d'atteindre l'objectif que lui fixe le ministère : atteindre l'autosuffisance nationale.

Mais le CNTS n'est que le principal fractionneur, dépendant comme les autres de la matière première fournie par le reste du réseau, et d'autre part, il n'a aucun moyen d'action direct sur la prescription et donc sur la demande. Dans cette situation, le CNTS a un grand intérêt d'une part à coopérer avec le reste du réseau, et d'autre part à établir de meilleures relations avec l'AFH et les médecins prescripteurs.

À l'égard du réseau, sa situation est inconfortable. Plus gros producteur, l'essentiel de l'effort repose sur lui, d'autant plus que Marseille, Montpellier, Lyon et Nancy ne produisent pas de concentrés ou seulement très marginalement. Comme Lille, Bordeaux et Strasbourg, il dé-

---

58 Les analyses des « affaires du sang contaminé » sont unanimes à louer l'initiative que représente la circulaire de 1983, et à regretter le fait qu'elle ait été mal appliquée. Ce faisant, elles négligent les nombreuses ambiguïtés de ce texte et le fait que même les chercheurs sur le SIDA privilégiaient alors un dépistage séro-

pend des autres ETS pour son approvisionnement en plasma. La tradition très individualiste du réseau fait que l'aide du ministère demeure nécessaire pour modifier les comportements : l'autorisation du PDC permet aux ETS de continuer à proposer un substitut non fractionné à l'albumine, tout en approvisionnant les CTS en cryos ; et la circulaire du 20 juin, rappelant l'impératif d'autosuffisance nationale en matière de concentrés de facteur VIII, déconseille la prescription de PFC.

En revanche, la mise en place du comité de coordination transfusion-hémophiles montre la pertinence de l'approche libérale du ministère : les acteurs vont désormais trouver eux-mêmes un équilibre dans le cadre de la contrainte d'ensemble fixée par l'État.

CONCLUSION

En 1983, face à des données scientifiques éparses et ambiguës, associations et médecins d'hémophiles favorables au traitement intensif des hémophiles d'une part, organismes de transfusion sanguine d'autre part ont un intérêt comparable à les interpréter de façon à en réduire la menace potentielle sur leurs activités et sur leurs stratégies. Le caractère grave et mystérieux de la maladie, les messages alarmants, perçus comme alarmistes du CDC font de la presse une menace et une source de pression. Elle risque d'inquiéter donneurs et receveurs et de susciter des pressions en faveur de décisions « politiques » potentiellement déstabilisatrices.

Au niveau international, le message des associations et des médecins traitants à l'égard des hémophiles est rassurant, l'accent est mis sur la nécessité de ne pas changer de mode de traitement, et plus précisément de ne pas abandonner les concentrés commerciaux. La confirmation rétrospective du pari fait en 1978 sur la bénignité des hépatites en dépit d'indicateurs biologiques inquiétants justifie qu'une distance sereine soit adoptée face à la fréquence des anomalies immunologiques que l'on découvre chez les hémophiles.

En France, la situation stratégique locale (pression d'ordre financier sur les importations, manque de concentrés locaux) conduit à un « armistice » entre acteurs. **Le RTF accepte la définition de l'AFH des besoins nationaux ; en contrepartie, l'AFH et les médecins traitants acceptent de ne pas précéder la demande, et de contribuer à l'effort national d'autosuffisance, tant par la restriction des demandes d'importations que par la participation aux études cliniques sur les substituts** (produits activés pour les hémophiles avec inhibiteurs, produits chauffés). Dans ce nouveau mode de relations, les évolutions thérapeutiques doivent être précédées d'une évaluation scientifique des coûts et avantage des différents produits, tenant notamment compte de l'impératif d'autosuffisance nationale rappelé par le

---

logique indirect. D'autre part, on l'a vu, ce n'est pas la circulaire qui suscite l'ire de la presse et des homosexuels, mais le questionnaire expérimental du CNTS, *antérieur à la circulaire et non repris par elle.*

ministère dans un contexte général d'austérité économique accrue. 1983 constitue ainsi un véritable tournant dans les rapports entre l'AFH et le réseau transfusionnel.

En France, c'est davantage la presse que le groupe de suivi du SIDA qui fait pression sur les institutions transfusionnelles et sur le ministère pour que des mesures préventives soient prises[59]. Les journalistes, reprenant les données américaines, reprennent ainsi le rôle que le CDC vient de tenter de jouer aux États-Unis. Cependant, leur activisme, qui porte principalement sur les importations de plasma ou de dérivés américains, se heurte d'une part à la stratégie de l'AFH et des promoteurs des concentrés, et d'autre part aux intérêts économiques de l'Institut Pasteur Production, et derrière lui de l'Institut Pasteur.

59 La pression exercée par la presse est d'ailleurs contradictoire : elle exige des mesures de prévention, critique l'importation de plasmas américains prélevés chez les homosexuels pour la fabrication de l'Hevac B, mais s'en prend à une sélection des donneurs qui vise à exclure les homosexuels du don du sang.

JANVIER 1984 – MARS 1985

LE SIDA, UN RISQUE TRANSFUSIONNEL DÉSORMAIS RECONNU

Début 1984, 3 000 cas de SIDA ont été identifiés aux USA. 42% sont issus de la ville de New York, 12% de San Francisco, 8% de Los Angeles et 4% de Miami. Les homosexuels représentent 71% des cas, les drogués 17%. Parmi les autres groupes à risque, le CDC mentionne outre les personnes originaires d'Haïti, les hémophiles (1%), les partenaires hétérosexuels des malades du SIDA et les receveurs de transfusions sanguine (1%).

> *« Les 31 patients ayant un SIDA associé à la transfusion sanguine [...] ont été transfusés jusqu'à 5 ans avant l'apparition de la maladie [...] 12 sont morts »*[1] *(MMWR, 06/01/84).*

En France, la DGS signale 107 cas de SIDA au 1er janvier, dont 1 hémophile et aucun toxicomane. 30% des malades sont d'origine africaine ou haïtienne, 59% sont homosexuels. (BEH n°2, 1984).

Quelle place pour le facteur viral dans l'apparition du SIDA ?

Lors d'un symposium qui se tient début février à UCLA, l'équipe française rapporte avoir identifié des anticorps contre le LAV chez 37,5% des malades du SIDA, 74,5% des patients présentant une lymphadénopathie, 19% des homosexuels bien portant et 1% de donneurs de sang servant de contrôle.

> *« La séropositivité plus faible du groupe des sidéens comparée au groupe des [lymphadénopathies] peut s'expliquer de la façon suivante : le LAV n'est pas impliqué dans la maladie ; la réponse immunitaire humorale*[2] *est également affectée durant les infections à LAV » (Brun-Vézinet & Rouzioux, 1984a ; cité par Seyrte, 1993).*

En France, l'Académie de Médecine consacre une séance au SIDA, au cours de laquelle l'équipe française présente les données acquises, ses interprétations et les hypothèses en cours d'examen. Sur le plan épidémiologique, deux membres de la DGS notent que les 270 cas recensés en octobre 1983 en Europe comptent beaucoup de patients originaires d'Afrique Équatoriale, ce qui diffère de la situation américaine. En France, 90% des 107 cas recensés au 1er janvier 1984 le sont dans la région parisienne. Si les homosexuels représentent 80% des cas,

---

1 À ces 3 000 cas le CDC ajoute 42 cas d'enfants de moins de 5 ans qui correspondent à une définition provisoire de SIDA pédiatrique. 7 d'entre eux ont reçu des dérivés sanguins, l'un d'un donneur mort du SIDA.

2 La capacité des lymphocytes B à produire des anticorps dirigés contre un antigène.

on ne compte aucun toxicomane[3] et *« un seul cas d'hémophile »*. S'agissant de ces derniers, 25 des 28 cas mondiaux sont des hémophiles A, et tous ont utilisé au moins une fois des concentrés poolés. On observe fréquemment des anomalies immunitaires ; mais *« la relation entre ce type d'altération et le SIDA est actuellement inconnue »* et le produit utilisé (concentrés plutôt que cryoprécipités) l'est en fonction de la sévérité de l'hémophilie et des besoins en produits de substitution : les altérations seraient alors liées à la fréquence des transfusions et non aux caractéristiques du produit (Brunet & Bouvet, 1984). Une équipe a tenté d'évaluer la signification de ces altérations. Comme on les observe aussi bien chez les malades du SIDA, chez les patients présentant des symptômes associés et dans des groupes témoins des populations à risque, leur valeur diagnostique est faible, d'autant plus qu'on les retrouve dans d'autres infections que le SIDA (Gluckman & al., 1984). Présentant les rétrovirus qui semblent pouvoir être impliqués dans l'étiologie du SIDA, L. Montagnier note que le LAV est plus facilement identifié sur les malades du SIDA que chez les sujets à haut risque.

> *« En conclusion, les données actuelles sont en faveur de l'implication de rétrovirus dans le SIDA. Il existe au moins deux candidats [...] Mais il ne faut pas exclure le rôle synergique possible d'autres facteurs (immunologiques, génétiques, d'environnement) dans le déroulement de cette maladie » (Chermann & al., 1984).*

L'état des recherches fait en France l'objet d'une large information, tant vers le corps médical qu'au sein du réseau transfusionnel : la SNTS consacre une journée au SIDA le 29 février, et le *Concours médical* publie début mars un numéro entièrement consacré *« aux travaux du groupe de travail français sur le SIDA »*.

À la SNTS, la première partie de la séance est consacrée aux recherches sur SIDA. Deux virologues de l'équipe française passent en revue les différents virus dont l'implication a été suspectée, puis reprennent la présentation effectuée à l'Académie de Médecine sur les rétrovirus (Brun-Vézinet & Rouzioux, 1984b). Le Dr Brunet présente des statistiques françaises au 24 février. Sur 119 cas, les patients de nationalité française représentent 68% des cas, les Africains 18,5%, les Haïtiens 5%. 60% des homosexuels ont séjourné aux États-Unis. Tous les malades africains et 90% des Haïtiens ne présentent aucun facteur de risque connu (homosexualité, toxicomanie, hémophilie) et comptent une forte proportion de femmes ; ces deux caractéristiques les distinguent des cas américains ou européens et conduisent à faire l'hypothèse d'un mode de transmission spécifique, encore inconnu (Brunet, 1984). D'autres membres de l'équipe française présentent les différentes manifestations cliniques du SIDA et des syndromes associés au SIDA. Parmi ces derniers figurent des symptômes cliniques (fièvres, adénopathies, etc.) et des anomalies immunologiques (déficit des lymphocytes T4, lym-

---

3 Mais la quasi totalité des cas américains de toxicomanes sont localisés à New York.

phopénie, ratio T4/T8 inversé, anergie cutanée), qui ne sont pas spécifiques du SIDA : 27% des homosexuels et 23% des hémophiles en bonne santé ont un ratio T4/T8 inférieur à 0,8.

> *« [Il est donc nécessaire de différencier les syndromes associés, et] de préciser quand ils traduisent un terrain prédisposé au SIDA, une affection différente du SIDA susceptible de survenir au sein des mêmes populations à risque, une expression clinique mineure du SIDA, une expression initiale du SIDA à venir ».*

On tente de définir un « complexe associé au SIDA » (ARC) défini par la présence d'au moins deux symptômes cliniques et de deux anomalies immunologiques. *« L'avenir dira si les coïncidences ainsi étant éliminées, l'ARC correspond ou non à un état de pré-SIDA »* (Mayaud & al., 1984).

Le *Concours médical* reprend les communications relatives à l'épidémiologie, aux manifestations immunologiques et aux hypothèses étiologiques. présentées à l'Académie de Médecine et à la SNTS. Sur l'étiologie, Brun-Vezinet & al. (1984a) discutent de façon plus approfondie les différentes hypothèses.

> *« Pour certains auteurs, c'est la conjonction de plusieurs facteurs environnementaux qui aboutirait par effet cumulatif au passage d'un stade de déficit immunitaire modéré à celui d'un déficit majeur et irréversible ».*

Cette hypothèse multifactorielle permet d'expliquer que le SIDA frappe des groupes exposés de façon répétée à des éléments immunosuppressifs (sperme et infections diverses pour les homosexuels, infections pour les toxicomanes, produits sanguins pour les hémophiles).

> *« Il faut d'ailleurs constater que chez les homosexuels, les toxicomanes et les hémophiles sans aucun signe de SIDA, on observe des anomalies modérées du système immunitaire [...] Chez les hémophiles sans aucun signe clinique, la diminution du rapport T4/T8 s'observe chez ceux traités avec des concentrés provenant de plus de 5 000 donneurs, mais pas chez ceux qui recourent à des cryoprécipités venant de donneur unique ».*

Mais l'hypothèse multifactorielle ne permet pas de rendre compte du fait que seule une minorité des groupes à risques développe un SIDA, qu'aucun cas n'a été signalé chez les hémodialysés soumis aux mêmes risques infectieux ; elle ne permet pas d'expliquer les cas de transmission directe de la maladie d'un individu à l'autre, et notamment le cas de SIDA post-transfusionnel chez un nourrisson.

> *« L'hypothèse d'un agent infectieux unique, transmissible par contact sexuel et par le sang, nécessaire au développement de la maladie, est soutenue par toutes les données épidémiologiques. [Les hypothèses étiologiques se concentrent sur deux rétrovirus affectant les lymphocytes T4, le HTLV et surtout le LAV, qui paraît un meilleur candidat]. Plusieurs questions importantes restent posées : une des plus importantes est d'expliquer pourquoi actuellement on ne retrouve pas cons-*

tamment des anticorps chez les malades atteints de SIDA, qu'il s'agisse de LAV ou de HTLV. [...] Si le rôle du terrain n'est pas à exclure dans la survenue du SIDA du fait en particulier des anomalies immunologiques retrouvées chez les populations saines à risque, il est insuffisant à lui seul pour expliquer la maladie [dont] l'origine est plus probablement l'infection par un agent transmissible connu (HTLV ou LAV) ou encore inconnu » (Brun-Vezinet & al., 1984a).

Présentant les manifestations prodromiques de la maladie, le Dr Rozenbaum note que parmi les anomalies biologiques, les plus sensibles, comme la β2microglobuline (90% des malades du SIDA ont un taux élevé) sont aussi les moins spécifiques : elles peuvent se rencontrer dans de très nombreux états pathologiques aigus ou chroniques. De façon générale,

« les diverses manifestations cliniques que l'on peut observer dans les groupes exposés, mais aussi les diverses expressions que peut prendre la maladie SIDA suggèrent la possibilité de formes évolutives très différentes, et dont certaines pourraient d'ailleurs avoir un bien meilleure pronostic ».

Si le Kaposi, les infections opportunistes et le lymphome cérébral isolé correspondant à la partie visible de l'iceberg, certains lymphomes, les lymphadénopathies, certaines manifestations autoimmunes, des déficits immunitaires transitoires *« et sans doute même des porteurs asymptomatiques »* constituent la partie immergée.

« Une proportion estimée aujourd'hui à environ 10% des sujets ayant des manifestations décrite dans cette partie immergée serait susceptible de développer le SIDA dans sa forme complète, sans qu'on ait aucun test pour le prévoir » (Rozenbaum, 1984).

Au chapitre de la prévention, le Dr Bouvet, de la DGS, présente les mesures prises à l'égard des groupes à risque, du personnel hospitalier et de la transfusion. Elle cite intégralement la recommandation du Conseil de l'Europe, y compris l'annexe de la Croix-Rouge américaine, mais ne fait nulle mention de la circulaire de la DGS du 20 juin 1983 (Bouvet, 1984).

La transfusion sanguine face au SIDA

La perception américaine : un risque qui ne peut être exclu, mais qui demeure largement exagéré

Au début de l'année, divers responsables du système transfusionnel américain prennent position, dans la presse scientifique, sur le risque que représente le SIDA ; de son côté le CDC publie une synthèse des cas transfusionnels.

Le directeur d'une banque du sang critique la publication de l'article de Jett & al. (1983), dont le titre laisse entendre que les auteurs ont établi une relation entre la pneumonie du rece-

veur et les produits sanguins administrés, alors qu'ils n'ont même pas établi le statut des donneurs.

> *« Je ne pense pas qu'il soit impossible que les produits sanguins transmettent le SIDA. Mais je pense vraiment que l'anxiété inutile suscitée par les médias ne devrait pas être renforcée par la publication hâtive de toute donnée relative au syndrome. L'hystérie qui saisit certaines parties du public est compréhensible, et nous devons, en tant que médecins, faire attention de calmer des peurs inutiles. Le cas souvent cité du nourrisson ayant développé un syndrome ressemblant au SIDA est un bon exemple de la façon dont une information anecdotique commence à devenir authentique à force de répétitions. Le syndrome n'était que similaire au SIDA. Le CDC est devenu très prudent [pour prendre en compte les cas d'enfants] car les enfants n'ont pas achevé le développement de leurs défenses immunitaires » (Greenwalt, 1984).*

Un éditeur anonyme de la revue explique qu'au regard des besoins urgents d'information sur l'origine du SIDA, la revue a choisi de publier ce papier, mais conclut : *« Jusqu'à présent et au regard du nombre de transfusions effectuées aux USA, le risque de contracter le SIDA par transfusion sanguine apparaît très, très réduit »*[4].

Une équipe du CDC fait un bilan de 18 cas de SIDA chez des personnes ayant comme seul facteur de risque une transfusion sanguine. Pour 7 d'entre eux, les donneurs à l'origine des produits sanguins ont été identifiés : dans chaque cas, une personne appartenant à un groupe à risque[5] et/ou ayant un ratio T4/T8 inversé a été retrouvée, et quatre d'entre elles présentaient en outre une lymphadénopathie. Les auteurs notent que 6 de ces 7 donneurs seraient désormais exclus du don, et que les 18 cas de SIDA représentent un pourcentage très faible des transfusions ;

> *« cependant, la plupart de ces patients ont été transfusés entre 1979 et 1982, période où la prévalence du SIDA, et sans doute celles des donneurs porteurs de l'agent supposé de la maladie, était beaucoup plus faible que fin 1982-début 1983 ».*

En conclusion, ils estiment que les mesures prises de janvier à mars 1983 devraient diminuer le risque (Curran & al., 1984).

Dans un éditorial, le Dr Bove juge *« intéressant et peut être important »* qu'aucun donneur avec un SIDA clinique n'ait été identifié dans l'étude du CDC, même si on a retrouvé un malade du SIDA dans le cas du nourrisson publié par ailleurs. Il note que la conclusion de Curran, le risque de transmission par transfusion sanguine, repose sur l'hypothèse qu'il existe un

---

4 *Annals of Internal Medecine*, January 1984, 100-1:155

5 5 homosexuels ayant des partenaires multiples, et un ancien drogué.

état de porteur sain, pendant lequel une personne infectée est en suffisamment bonne santé pour être accepté comme donneur de sang. Des études épidémiologiques suggèrent cette possibilité, mais les cas associés à la transfusion permettent de l'approfondir.

> *« D'une importance vitale – et cela manque dans le papier de Curran – est l'information sur ce qui est arrivé aux receveurs des autres dérivés sanguins issus du donneur identifié comme suspect. [...] S'ils restent en bonne santé, on doit alors soit postuler un agent de faible infectivité, et accorder une importance majeure aux facteurs propres au receveur, soit mettre en cause l'hypothèse de transmission par voie sanguine ».*

D'autre part, des études contrôlées sont nécessaires pour incriminer à coup sûr les donneurs présentant des anomalies immunologiques. Cependant, la possibilité de transmission par voie sanguine est une hypothèse envisagée depuis plus d'un an, et c'est ce qui a conduit la FDA a prendre des mesures pour inciter les donneurs à risque à ne pas donner leur sang.

> *« [Pendant cette période] une crainte irraisonnée à propos du SIDA s'est répandue au point que certaines personnes ont refusé de donner leur sang par crainte de contracter le SIDA [...] Les données de Curran, quoique imparfaites, sont suffisamment convaincantes pour justifier l'inscription du SIDA à la liste des complications rares mais possibles de la transfusion. [Au regard des 3 200 000 personnes transfusées chaque année aux USA] cela restera une complication extrêmement rare [...] même en cas de forte augmentation du nombre de cas. »*

Le Dr Bove rappelle par ailleurs que le recours à des dons dirigés poserait de graves problèmes au système transfusionnel bénévole, et que l'usage le plus restreint possible des transfusions demeure la meilleure façon d'en réduire les complications (Bove, 1984).

Un article éditorial rapporte diverses réactions suscitées par l'article de Curran (Goldsmith, 1984). Le Dr Bove estime qu'un ratio T4/T8 inversé ne constitue pas un critère suffisant pour considérer une personne comme étant à risque car 3% à 5% de la population présentant ce type d'anomalie. Pour le Dr Sandler, l'un de ses responsables, *« l'ARC juge important de garder à l'esprit que la plupart des 7 patients étaient très malades réclamant des volumes de produits sanguins très supérieurs à la moyenne »* : seuls de tels malades risquant de contracter le SIDA. Pour un responsable de l'AABB, l'hypothèse de Curran, en l'absence de groupe contrôle, n'est pas scientifiquement fondée. Les organismes de transfusion sanguine l'acceptent cependant par mesure de précaution, mais notent que les transfusions ont eu lieu avant mars 1983. Au CCBC, on fait l'hypothèse que l'agent du SIDA, quel qu'il soit, est transmissible par le sang mais peu infectieux. Son président s'inquiète de la pression en faveur du don dirigé. Pour le responsable d'une banque de sang, la transfusion sanguine a toujours présenté des risques, parfois fatals, pour le receveur, mais personne n'y faisait attention.

Le SIDA conduit le public à se comporter comme si la transfusion était auparavant sûre à 100%, alors que cela n'a jamais été le cas.

Deux responsables de la Croix-Rouge Américaine relèvent que si le SIDA a fait la une de la grande presse et dans les congrès, seul un article sur une possible transmission par les produits sanguins a été publié dans une revue à comité de lecture. S'agissant des hémophiles, ils indiquent que dans certaines régions, le recours aux cryoprécipités a beaucoup augmenté, sans que l'on observe des problèmes de disponibilité des produits. La consommation de concentrés a parfois diminué de 20% à 30%, *« les hémophiles et leurs médecins revenant à des traitements plus classiques et reportant la chirurgie non indispensable »*. Ils rappellent que la NHF a incité les hémophiles à continuer à se traiter. Quant aux perspectives, des tests indirects, dont la β2microglobuline, ont été proposés. *« Comme le test anti-HBc souvent mis en avant, ces tests n'ont pas fait la preuve d'une spécificité et d'une sensibilité suffisante pour être efficaces et pratiques »*. Les politiques actuelles d'exclusion des donneurs à risque constituent l'approche la plus appropriée et la plus faisable (Sandler & Katz, 1984)

Parallèlement, de nouvelles données sont publiées. Deux cas de SIDA pouvant avoir été provoqués par une transfusion sanguine sont signalés par une équipe californienne. Dans le premier cas, la recherche des donneurs impliqués dans une transfusion effectuée en 1980 a permis de retrouver un homosexuel dont un partenaire est depuis décédé du SIDA. Ce donneur présente un ratio T4/T8 inversé et des anticorps contre le HTLV.

> *« Ce cas suggère l'existence, comme pour l'hépatite B, d'un état de porteur sain qui pourrait représenter un problème significatif de santé public. Il convient cependant de noter que le risque est seulement de un sur un million » (Deresinski & al., 1984).*

Une équipe israélienne rapporte le cas d'un opéré cardiaque, massivement transfusé en 1980, chez qui un SIDA a été diagnostiqué en juin 1982. Il ne présentait aucun autre facteur de risque que la transfusion (Delpre & al., 1984).

Par ailleurs, un cas de SIDA est signalé chez l'épouse de 71 ans d'un hémophile lui-même mort du SIDA. Les premiers symptômes se sont manifestés chez elle un an avant d'apparaître chez son mari. Les relations sexuelles *« peu fréquentes »* avec ce dernier sont le seul facteur de risque identifié.

> *« Ces résultats suggèrent que le syndrome peut être transmis par une personne asymptomatique, et que les partenaires sexuels des hémophiles traités avec des concentres de facteur VIII peuvent être exposées au risque [en l'absence même] de rapports sexuels fréquents ou avec des partenaires multiples. Ce cas soutient l'hypothèse d'un agent infectieux [à l'origine du] SIDA chez les hémophiles » (Pitchenik & al., 1984).*

Une équipe des NIH ayant évalué le statut immunologique de 73 patients fréquemment transfusés (atteints de thalassémie, d'anémie, de drépanocytose) note qu'ils présentent certaines anomalies, mais que leur ratio T4/T8 n'est pas significativement différent de celui de la population normale, contrairement aux homosexuels et aux hémophiles ; de surcroît, aucun ne présente de signe clinique associé au SIDA. La signification des anomalies immunologiques leur paraissant incertaine (signe d'une moindre résistance immunitaire et donc d'une susceptibilité plus grande à l'agent du SIDA ou signe d'une infection précoce ou infraclinique par cet agent), les auteurs recommandent la prudence dans leur interprétation chez des patients transfusés présentant des infections (Gascon & al., 1984).

En Belgique, l'examen statut immunologique d'hémophiles traités uniquement avec des cryo-lyophilisés locaux[6] fait apparaître une diminution significative du ratio T4/T8 par rapport à un groupe contrôle[7]. Aucun patient ne présente de lymphadénopathie, mais la prévalence des marqueurs des hépatites est élevée : 81% pour l'anti-HBc, 38% pour l'élévation des ALT. Constatant que la diminution des lymphocytes T4 n'est pas corrélée à l'intensité ni au caractère récent ou ancien du traitement, les auteurs estiment :

> *« cela soulève la possibilité que [cette diminution] fasse partie de l'hémophilie [...] Il paraît peu raisonnable de considérer que les altérations du ratio T4/T8 des hémophiles sont en rapport avec le syndrome de pré-SIDA » (Ceuppens & al., 1984 [avril]).*

Un papier de Curran (CDC) et Barker (ARC) fait le point sur le risque de transmission du SIDA par des dérivés sanguins autres que les facteurs de coagulation, issus de grands pools et recommandent de le mettre en perspective : *« le risque pour un receveur est très faible »*, de l'ordre de 1 pour 100 000 en 1983. Si l'on peut s'attendre à une augmentation des cas, *« le risque devrait demeurer faible »*. S'agissant des hémophiles, le risque en 1982 est de l'ordre de 1 pour 1 000 hémophiles traités avec des concentrés. *« Cependant, la grande majorité des hémophiles recevant des concentrés n'a pas de manifestations cliniques du syndrome »* : son apparition doit donc impliquer d'autres facteurs. Ils rappellent les mesures prises en 1983, analogues à celles visant à prévenir les maladies pour lesquelles n'existent pas de marqueurs directs, comme l'hépatite non-A non-B, qui reposent sur la bonne volonté et l'honnêteté de donneurs bénévoles bien informés. Quant aux médecins et aux responsables médicaux, *« ils doivent continuer à informer le public pour prévenir le syndrome, assurer une offre suffisante de produits sanguins et maintenir la confiance du public »* (Curran & Barker, 1984).

---

6 issus de pools de 300 à 350 donneurs

7 Les ratios sont moindres, mais demeurent nettement supérieurs à 1 (1,72 ou 1,66 en moyenne selon l'âge, contre 2,24 pour les contrôles).

En janvier et février 1984, les concentrés de facteur VIII chauffés de Cutter, d'Armour et d'Alpha Therapeutics sont agréés par la FDA.

Le point en France : la séance de la SNTS consacrée au SIDA

Début 1984, la SNTS annonce la création d'un groupe de travail « Sida et transfusion ». Composé du Pr Goudemand et des Drs Habibi, Allain, et Muller, du CNTS, ce groupe a pour mission de collecter l'information clinique, d'informer le réseau par l'intermédiaire de la Gazette, de définir les incidences et les conditions d'application des circulaires ministérielles et d'étudier en relation avec le groupe de travail du ministère de la Santé les mesures pratiques intéressant les ETS (*Gazette de la Transfusion*, n°32, 01/84).

Le Dr Sultan signale que sur 23 hémophiles A d'hémophiles en bon état clinique, 5 (23%) ont un ratio T4/T8 inférieur à 0,8. Aucun ne présente d'anticorps anti-HTLV (Clauvel & al, 1984 ; dont Sultan).

La journée de la SNTS consacrée au SIDA est, le 29 février 1984, l'occasion pour le réseau de faire le point sur le risque transfusionnel. Après les présentations des chercheurs sur le SIDA (cf. supra), les premières communications sont consacrées aux hémophiles.

La situation des hémophiles

Trois médecins d'hémophiles, dont le Pr Larrieu, font un point sur la situation des hémophiles dans le monde.

> *« L'apparition de cas de SIDA chez les hémophiles et chez certains patients ayant reçu des transfusions sanguine peut faire envisager l'hypothèse de transmission de l'agent responsable par le sang et les dérivés sanguins. »*

Avec 29 cas déclarés, l'incidence du SIDA est de 1 cas pour 1 000 hémophiles aux USA et de 1 pour 4 000 hémophiles en Europe. En Europe, il s'agit essentiellement d'hémophiles adultes.

> *« Malgré le petit nombre de cas observés, l'inquiétude est grande tant dans certaines équipes médicales (modifications dans les schémas thérapeutiques et les produits utilisés) que chez les hémophiles ou leur familles (diminution de l'usage des concentrés d'au moins 10% aux USA). Cependant certaines réalités ne doivent pas être oubliées :*
>
> - *l'utilisation des concentrés a permis une amélioration très importante du pronostic fonctionnel et du pronostic vital de l'hémophile ;*
> - *le pourcentage de décès liés aux complications hépatiques reste nettement plus important que celui lié au SIDA. Ces différentes complications iatrogènes ne doivent cependant pas faire prendre le risque de l'augmentation de la mor-*

bidité et de la mortalité par accidents hémorragiques faute d'un traitement efficace ;

- *en l'absence de connaissance de l'agent responsable du SIDA, il n'est pas certain que la seule diminution de consommation en facteur VIII ou IX peut mettre l'hémophile à l'abri du SIDA ;*
- *le faible nombre d'hémophiles atteints du SIDA par rapport à l'utilisation d'un même lot de concentrés par plusieurs dizaines voire centaines d'hémophiles doit faire envisager une susceptibilité individuelle pour le développement du SIDA lors d'un contact unique ou répété avec l'agent responsable.*

[...] La durée longue d'incubation peut faire craindre l'apparition d'autres cas. [...] La fréquence d'anomalies immunocellulaires infracliniques ou d'anomalies cliniques autrefois inhabituelles est très préoccupante. Actuellement l'évolution de ces différentes anomalies est inconnue : évolution vers un SIDA ou stabilisation ? Les hémophiles font partie des groupes à risque du SIDA, mais le nombre de patients atteints reste faible même s'il est encore trop tôt pour connaître exactement l'incidence réelle. Cependant cela ne doit pas remettre en cause les nombreux bénéfices liés au traitement substitutif précoce et intensif ou au traitement prophylactique. »

Les auteurs recommandent entre autres le développement d'essais thérapeutiques permettant la comparaison des différents produits utilisables (cryocongelés, concentrés nationaux, concentrés chauffés ou à risque viral atténué) (Laurian & al., 1984 ; dont Larrieu).

Le Dr Gazengel rend compte du SIDA apparu chez un jeune hémophile B français en 1983. Traité avec du PPSB français, il a subi deux injections de concentrés de facteur IX de la société Immuno. Il a contracté une hépatite en 1972, et des biopsies effectuées en 1981 montrent une hépatite chronique active, et un portage chronique de l'HBsAg. Pour les auteurs, *« le rôle de la transfusion ne semble pas devoir être mis en doute. On peut se demander par contre quels sont les différents facteurs à l'origine du SIDA acquis à la transfusion ? »* Traité régulièrement, ce patient a été soumis à de nombreuses stimulations virales et protéiques, et l'on peut aussi s'interroger sur le rôle du virus de l'hépatite B.

« L'isolement [du LAV chez ce patient] soulève l'hypothèse de la responsabilité de cet agent viral dans la maladie et son éventuelle transmission par les concentrés plasmatiques. Une étude élargie des populations à risque et des donneurs paraît nécessaire pour documenter cette hypothèse. »

Les auteurs concluent :

« la vie des hémophiles [étant] étroitement liée à la transfusion de concentrés plasmatiques, il ne nous paraît pas envisageable d'interrompre cette thérapeutique en raison des risques transfusionnels ».

En l'absence de marqueurs des virus responsables du SIDA et de l'hépatite non-A non-B, la recherche doit s'orienter vers les techniques d'inactivation virale (Gazengel & al., 1984a; dont Chermann).

Des équipes des CTS de Lille et de Nancy rendent compte du statut immunologique d'hémophiles. À Lille, aucun des 115 hémophiles traités exclusivement avec des fractions produites à Lille ne présente d'anomalie immunocellulaire ou d'anticorps anti-HTLV, et aucune différence n'est observée en fonction des quantités perfusées[8]. Ces résultats s'opposent à ceux qui ont été publiés : la seule explication de la différence paraît être l'origine des dérivés utilisés, exclusivement bénévoles, contrôlés et issus d'une population sans SIDA.

> *« Il est difficile de tirer des conclusions définitives [de ces études] qui restent très parcellaires pour beaucoup d'entre elles. Il y aura lieu de les suivre dans le temps car les relations avec le syndrome de déficit immunitaire restent très discutables[9]. »*

De même, existe-t-il un virus unique ou *« comme cela paraît plus probable »* s'agit-il d'un mécanisme plurifactoriel faisant intervenir des infections virales, des stimulations allogéniques répétées, voire de facteurs immunomodulateurs[10] ?

> *« Les effets de ces différents éléments pourraient se conjuguer chez certains malades régulièrement perfusés avec des dérivés préparés à partir de plasma de donneurs à risque » (Huart & al., 1984a ; dont Goudemand).*

À Nancy en revanche, l'étude de 31 hémophiles traités avec des cryolyophilisés ou des concentrés produits par l'ETS fait apparaître des anomalies immunocellulaires, et notamment un ratio T4/T8 inversé chez 6 d'entre eux (19%). Cette réduction apparaît liée à la quantité de facteur VIII transfusé.

> *« La nature de cette relation est inconnue, mais l'hypothèse de la transmission par les fractions coagulantes d'un agent viral responsable des anomalies est actuellement la plus vraisemblable » (Aymard & al., 1984 ; dont Streiff).*

Un hémophile avec inhibiteur traité selon le protocole de Bonn pendant deux ans et demi avec des concentrés importés (facteur VIII et Feiba) s'avère ne présenter aucun signe d'immunodéficience, et L. Montagnier n'a pas pu déceler d'anticorps anti-LAV.

---

8 Les patients ayant reçu des concentrés commerciaux ont été exclus de l'étude.

9 Les auteurs font notamment référence à Rickard & al. (1983) qui, on s'en souvient, ont observé 73% d'anomalies chez des hémophiles traités avec des dérivés issus d'un système de transfusion entièrement bénévole.

10 Les auteurs font référence à Lee & al., 1983, qui mettent en cause le processus de fabrication des concentrés et à Rickard & al., 1983, qui supposent la présence d'un agent présent uniquement chez les donneurs rémunérés.

« [Ce] résultat [est] révélateur soit de l'absence de contamination des lots injectés par le LAV, soit de l'inaptitude du sujet à répondre à une contamination latente ou à une stimulation antigénique [...] Il est néanmoins possible que l'anticorps existe à un seuil non encore décelable [...] ou que son absence soit imputable à la présence du virus » (Eyquem & al., 1984).

Enfin, le Dr Allain présente les différentes études cliniques en cours sur les hémophiles. La situation française, qui fait intervenir des traitements avec des produits soit importés, soit nationaux permet *« d'étudier séparément les conséquences des deux types de traitement et d'évaluer le rôle éventuel de l'origine du plasma dans la survenue d'un déficit immunitaire »*. L'enquête financée par le ministère de l'industrie et de la recherche (MIR) vise à suivre le statut immunologique et virologique de 350 patients hémophiles et thalassémiques, les examens comportant la recherche de marqueurs du LAV et de l'HTLV. Les hémophiles seront répartis en 6 groupes, suivant l'origine des produits, le mode de traitement (prophylaxie ou à la demande) et la nature de l'hémophilie (A, A avec inhibiteur, B). Dans chaque groupe, les hémophiles sans anomalies biologiques ou hépatiques seront suivis de façon prospective, ceux présentant ces anomalies permettront d'évaluer différents schémas thérapeutiques (Allain, 1984).

Une première étude est en cours depuis l'automne 1983[11]. Impliquant plusieurs centres de traitement de l'hémophilie (hôpital Necker, hôpital du Kremlin-Bicêtre, internats de Chambéry et de La Queue les Yvelines, CTS du Havre, de Rouen et de Tours) ainsi que des patients suivis par le Dr Allain, elle vise à évaluer le statut immunologique et virologique de patients polytransfusés (hémophiles et thalassémiques). Début 1984, il apparaît qu'une partie de l'échantillon en cours de constitution ne présente aucune anomalie clinique ou biologique. Il est alors décidé de suivre de façon prospective ces patients, en effectuant tous les quatre mois divers examens[12]. D'autre part, pour les patients présentant des anomalies immunologies, des protocoles destinés à évaluer les effets de divers produits et mode de traitement sur la persistance ou l'amélioration des bilans lymphocytaires sont définis.

La transfusion sanguine « ordinaire »

Quant à la transfusion en dehors de l'hémophilie, le Dr Habibi présente une synthèse des données disponibles, à savoir 7 cas publiés de SIDA chez des patients n'ayant d'autre facteur de risque que la transfusion[13], et une étude du CDC sur 18 des 40 cas enregistrés[14]. Le Dr

---

11 On parlera désormais d'étude MIR pour cette étude

12 On parlera désormais d'étude MIR prospective.

13 Dans 3 cas on a retrouvé un donneur ultérieurement atteint d'un SIDA ou de symptômes associés et dans un cas, celui du Français transfusé à Haïti, tous les donneurs impliqués sont en bonne santé ; dans les autres cas, le statut des donneurs demeure inconnu

14 Pour chacun des 7 malades pour lesquels les donneurs impliqués ont pu être retrouvés, on a retrouvé un donneur avec un ratio T4/T8 inversé, et dans 6 cas, un malade appartenant à un groupe à risque.

Habibi signale en particulier que plus de 60% de ces derniers proviennent des quatre zones géographiques qui regroupent 81% des cas de SIDA américains.

S'agissant du risque de transmission par les produits sanguins, cette hypothèse implique l'existence d'un état de porteur chronique ou une phase d'incubation pouvant atteindre plusieurs années chez le donneur.

> *« À défaut de preuves, une forte présomption suggère le potentiel transmetteur des produits sanguins. Une telle possibilité mérite cependant d'être placée dans son contexte réel et considérée en fonction des faits et des interrogations suivantes :*
>
> 1. *les hémophiles et les transfusés ne représentent qu'1% des malades actuellement répertoriés ;*
> 2. *aux États-Unis, il y a une disproportion flagrante entre le nombre élevé de malades transfusés (3 à 4 millions par an à multiplier par 4 ou 5 pour tenir compte de la période d'incubation) et le nombre de SIDA post-transfusionnels. [...] Il apparaît donc évident que le potentiel infectant de l'agent responsable est très faible, 1 à 2 individus par million de malades transfusés.*
> 3. *Cette observation est retrouvée chez les hémophiles [d'autant plus qu'avant début 1983, les dons des donneurs à risque sont entrés dans la fabrication de centaines de lots de concentrés], ce qui aurait abouti à une propagation théoriquement beaucoup plus vaste que les 29 cas d'hémophiles [actuels].*
> 4. *[...] Comme le souligne Bove, les autres composants des unités de sang incriminées [...] probablement transfusés à d'autres malades n'ont fait jusqu'ici l'objet d'aucun rapport ni a fortiori d'aucun SIDA déclaré.*
> 5. *En France, [sur plus de 4 millions de dons par an] aucun des 119 cas déclarés ne concernait les malades antérieurement transfusés en France métropolitaine ou d'outre-mer.*
> 6. *Il apparaît intéressant que tant chez les hémophiles que dans les cas de SIDA "post transfusionnel" [suffisamment documentés] le nombre de contacts allogéniques transfusionnels est très élevé, plus d'un millier chez les hémophiles et plus de 14 dans la série non hémophile du CDC, [soit 5 fois la moyenne américaine]. Ceci pourrait certes être interprété comme le reflet du risque statistique accru qu'avaient ces malades d'être exposés aux rares produits sanguins contaminés. Il pourrait aussi appuyer l'hypothèse que les transfusions répétées, sources de stimulations et de contacts allogéniques multiples, pourraient exercer une certaine action immunomodulatrice ou préparer un certain terrain immunodéprimé sur lequel se développeraient les infections opportunistes à virus lymphotrope, elles-mêmes immunodéprimantes.*
> 7. *Enfin, il est intéressant de constater que contrairement à l'épidémiologie de l'hépatite B, on ne connaît, à ce jour, aucun cas de SIDA parmi le personnel hospitalier ou de laboratoire [ce qui signifie] une faible contagiosité et l'existence de facteurs individuels de susceptibilité non encore identifiés. »*

S'agissant des problèmes de dépistage des donneurs à risque,

> *« L'absence d'un marqueur spécifique et validé de contagiosité représente actuellement l'obstacle majeur à la définition des donneurs à risque. [Le retrait des produits issus d'un donneur présentant après un don un « SIDA authentique » est impératif]. Mais l'exclusion des donneurs au moment du don du sang [recommandée aux USA et en France] continue de poser des problèmes de fond et de fiabilité pratique. Il est difficile d'atteindre un consensus concernant la définition même des donneurs à risque [...] de définir le seuil de multiplicité des partenaires dans l'homosexualité ou de se prononcer sur l'attitude à l'égard des épouses de ces sujets, à l'égard des donneurs qui ont séjourné, et combien de temps, en Haïti ou en Afrique équatoriale, ou à l'égard des donneurs autochtones de ces régions avec comme perspective extrême l'éventualité d'arrêt de tout don du sang et en pratique de toute activité transfusionnelle. [La procédure actuelle d'auto-exclusion] ne peut être, pour des raisons pratiques évidentes et multiples, que partiellement fiable. L'alternative est de chercher un marqueur biologique prédictif chez les [porteurs sains]. Or, aucun des stigmates biologiques retrouvés avec une forte prévalence dans le SIDA déclaré (lymphopénie, T4/T8 diminué, hausse de la B2, de l'alphainterferon, de l'alpha1tymosine, présence d'anti-HBc,...) ne sont spécifiques du SIDA [et leur prévalence en phase clinique ne signifie pas une présence] aux stades précliniques ».*[15]

En conclusion :

> *« Le SIDA associé aux transfusions semble aujourd'hui une réalité, tout en restant d'une rareté extrême. Le problème du rôle "transmetteur" ou "préparateur" des transfusions reste encore à approfondir avant de pouvoir inscrire définitivement le SIDA parmi les maladies transmissibles par transfusion sanguine. Le salutaire bouillonnement intellectuel et scientifique suscité par le SIDA ne devrait ni faire artificiellement grossir la place qui reviendrait à cette nouvelle cause de morbidité transfusionnelle, ni aboutir à freiner les progrès multidisciplinaires considérables qu'ont rendu possible le don du sang et la transfusion sanguine, ni inquiéter outre mesure les hémophiles dont le pronostic fonctionnel et vital s'est vu transformé par le traitement substitutif qui doit être poursuivi, ni enfin faire oublier les autres complications potentielles de l'hémothérapie, en particulier hépatites virales et accidents immunologiques qui sont beaucoup plus fréquents, beaucoup mieux compris et prévenus mais qui paradoxalement et peut-être naturellement ne suscitent pas dans le corps médical l'intérêt et la vigilance qu'ils méritent » (Habibi, 1984).*

---

15 Dans l'article publié en septembre 1984, un paragraphe qui n'a pu être ajouté qu'après février 1984 fait référence au dépistage de l'anticorps anti-HTLV III, dont l'existence n'est annoncée qu'en avril 1984.

Un bilan sur les pratiques de dépistage des ETS

Le Dr Saleun présente les résultats d'une enquête menée sur l'impact de la campagne d'information sur le SIDA, que recommandait la circulaire du 20 juin 1983. 96 ETS sur 201, représentant 75% de la collecte nationale ont répondu[16].

- 7 ETS de province, effectuant moins de 15 000 prélèvements par an, n'ont pas transmis la circulaire à leur personnel ;

- 84 ETS considèrent que leur population de donneurs n'est pas une population à risque.

  > *« Ceux qui motivent cette appréciation le font en évoquant leur appartenance à des zones rurales. Cependant 14 ETS parisiens [sur les 20 ayant répondu] et 8 implantés dans des agglomérations de plus de 500 000 habitants ne pensent pas prélever dans des collectivités comportant un risque ».*

  Les deux tiers des réponses positives proviennent d'ETS de la région parisienne : la moitié considère que sa population de donneurs comporte de nombreux risques, l'autre que cela dépend des lieux de collecte.

- Près de 32% des ETS n'ont pas informé leurs donneurs : 25 ETS de province et 5 de la région parisienne, 3 établissements prélevant plus de 50 000 unités et 8 prélevant entre 15 000 et 50 000 unités. Les ETS pratiquant, outre la collecte de sang total, des plasmaphérèses et des cytaphérèses informent davantage leurs donneurs. Tous les centres qui informent l'ont fait à peu près au même moment et selon des moyens comparables.

  > *« Dans de nombreux cas, les réponses font apparaître un malaise certain car si quelques uns ont utilisé de nombreux médias, beaucoup se sont contentés d'une information orale lors des rassemblements de donneurs (réunions d'amicales, remises de diplômes) ».*

- Sur 90 ETS, 41 évoquent le SIDA lors de l'interrogatoire médical des donneurs (14 en région parisienne et 27 en province).

  > *« Il est probable que ce sont les difficultés d'instaurer un interrogatoire médical confidentiel en collecte mobile [davantage pratiquée en province] qui empêchent l'évocation des risques du SIDA. Mais 9 [ETS sur les 41] seulement [évoquent] tous les facteurs de risque actuellement connus et 18 s'adressent à tous les donneurs. Bien souvent, ceux concernant la vie privée du donneur (homosexualité, multiplicité de partenaires, usage de drogues) sont passés sous silence, de même que, lorsqu'il existe, l'interrogatoire ne s'adresse qu'à des sujets classés "sujets à risque" a priori, sans préciser sur quels critères ils ont pu être suspectés. D'autre part, si 22 ETS répondent que*

---

16 40 ETS effectuent moins de 15 000 prélèvements par an, 41 de 15 000 à 50 000 prélèvements, 15 plus de 50 000 prélèvements.

leur personnel est coopérant et qu'il est neutre dans 9 autres, 14 affirment qu'il est réticent. De même, le donneur est déclaré hostile à cet interrogatoire 12 fois sur 39. Précisions que ce ne sont pas les mêmes centres qui déclarent leur personnel ou leurs donneurs hostiles à ce type d'interrogatoire, ce qui donne plus de poids à leurs réponses ».

- 16 ETS procèdent à la recherche d'anomalies biologiques liées au SIDA. 2 font un dépistage sur tous les donneurs (recherche d'anti-HBc), 10 ne le font que sur les donneurs à risque, 4 contrôlent les donneurs de plasmaphérèse ou de cytaphérèse.

  « [...] le bilan comporte, isolément ou en association, 7 fois la recherche d'anti-HBc, 3 fois celle d'anti-CMV, 2 fois d'anti-HTLV et 3 fois la réduction des T8 [...] 73,8 % des ETS pratiquant plasma et/ou cytaphérèse disent n'effectuer aucun bilan biologique à la recherche d'une anomalie attribuée au SIDA. Ces réponses montrent parfaitement le malaise de la Transfusion française vis-à-vis de ce nouveau risque potentiel [...] 10 centres ne font ce bilan que pour les "donneurs à risques", mais alors quels sont les critères qui président à la détermination de cette catégorie de donneurs puisque la moitié des ETS avait précédemment répondu que l'interrogatoire n'est pas pratiqué ou pas systématiquement ».

- Sur 64 ETS, 26 évitent de prélever un sujet classé suspect, dans la majorité des cas sans pratiquer de contrôle biologique. 34 éliminent totalement le don lorsqu'il a eu lieu, 13 centres détruisent seulement le culot globulaire ; le plasma est conservé pour la recherche dans 5 cas ou envoyé au fractionnement dans 8 cas.

  « Notons que 5 [de ces ETS] ne pratiquent pas de bilan biologique et ne précisent pas le type de fractionnement. S'agirait-il de plasma de qualité cryo permettant la préparation de facteurs de coagulation ou de 3ème catégorie destiné à la préparation d'albumine ? Plusieurs établissements signalent que depuis la campagne d'information sur le SIDA ils ont supprimé certaines de leurs collectes, en particulier celles organisées en milieu carcéral et refusent désormais de prélever les asociaux »[17].

- Sur 50 ETS, seuls 18 suivent les donneurs jugés suspects.

Depuis leur mise en œuvre de la circulaire de juin 1983, 4 centres ont modifié leur approche : 2 pour étendre les mesures prises à tous les donneurs, 2 pour les restreindre à cause des réactions hostiles.

S'agissant des receveurs :

« Des réactions de crainte concernant la transmission transfusionnelle du SIDA n'ont été apparemment observées, [...] que chez les hémophiles (29 cas sur 77) alors que les autres catégories de transfusés n'ont exprimé leurs craintes que 2

fois. Parmi le corps médical [prescripteur], 12 fois des inquiétudes concernant l'utilisation des fractions antihémophiliques ont été signalées et 7 fois concernant d'autres produits, dont 3 le vaccin Hévac B. Par contre à la dernière question relative à un changement éventuel dans la demande de produits sanguins, nous obtenons 72 réponses négatives, 20 réponses positives concernant une défiance vis à vis des produits d'origine étrangère et une seule fait état [d'un remplacement] de cryoprécipités locaux à la place de fractions antihémophiliques. »

Le Dr Saleun considère qu'en l'absence d'étiologie connue et de moyen de dépistage sérologique, *« un malaise certain concernant l'attitude à observer s'est développé »*. Une croyance majoritaire semble limiter le risque aux zones urbaines, mais les mesures de prévention n'y paraissent pas mieux appliquées.

« La crainte provoquée par l'utilisation des fractions antihémophiliques paraît très développée et pourtant des ETS qui incinèrent des culots globulaires douteux expédient les plasmas correspondants au fractionnement sans préciser la catégorie ».

Enfin, une majorité d'ETS paraissent admettre la possibilité d'un risque associé à la transfusion et environ 20% du corps médical, mais, en dehors des concentrés importés, aucune modification de la demande n'est observée. Or, *« la recommandation du Conseil de l'Europe comporte la limitation d'emploi de pools »*, ce qui devrait se traduire par une augmentation des demandes de cryocongelés ou de concentrés unitaires de plaquettes.

« De cette enquête, il se dégage donc un besoin de directives claires destinées aux ETS, même si de nombreux correspondants souhaitent aussi une pause dans l'utilisation des médias à l'adresse du grand public. Il n'est pas certain qu'un jour nos doutes à dépister tous les agents pathogènes potentiellement transmissibles par [transfusion sanguine] ne créent, à la longue, un phénomène de défiance. » (Saleun, 1984).

Les expériences de dépistage sérologique des donneurs à risque

Sept communications rendent compte d'expériences de dépistages sérologiques. AM Couroucé présente un bilan sérologique des 139 donneurs que le questionnaire de dépistage des donneurs à risque du CNTS a permis d'identifier en 7 mois[18]. 31% sont porteurs de l'anti-HBc (contre 5,3% de la population témoin), et 73% de l'anti-CMV (contre 55%). Aucun ne présentait d'anticorps contre le HTLV. Un dosage de la β2microglobuline sur 71 de ces donneurs ne fait apparaître qu'un seul taux anormal (Couroucé & al., 1983).

---

17 Le CNTS, Montpellier, Versailles et les 3 centres de l'AP-HP qui collectaient à La Santé ont interrompu les collectes en milieu carcéral en 1983. Strasbourg l'a fait en janvier 1984. (IGSJ-IGAS, 1992, Annexe 8)

18 Sur 136 384 donneurs, soit un taux de 1,02‰. Le taux qui était de 1,5‰ les premiers mois est descendu à 0,33‰ en janvier 1984.

Un dosage de la β2microglobuline effectué chez différentes populations atteintes du SIDA, à risque ou normales fait apparaître les proportions suivantes de taux anormalement élevés :

Type de population	% de taux élevés	Effectif
malades d'un SIDA clinique	96%	45
patients avec lymphadénopathie	82%	45
homosexuels asymptomatiques en contact avec des malades	65%	23
hémophiles	31,6%	95
dont : hémophiles polytransfusés	51%	50
donneurs de sang	1,72%	929

Sur les 16 donneurs ayant un taux élevé, 6 auraient été de toute façon exclus du don du sang (hépatite, syphilis).

> *« Il paraît intéressant de considérer la prévalence des taux anormaux dans une population de donneurs prise au hasard. En effet, si elle est suffisamment faible (<2%) il peut être légitime d'écarter ces donneurs bien que le test ne soit pas spécifique de la présence d'un agent transmissible. C'est à dire que pour être certain d'écarter à coup sûr les sangs dangereux, on n'est pas pour autant obligé d'écarter un nombre trop important de donneurs [...] L'intérêt du dosage de la β2microglobuline en tant que test de screening des donneurs de sang voit le jour dans la mesure où l'existence d'un taux anormal est le témoin d'une pathologie qui, sans être précisément déterminée, est très probablement virale et transmissible par voie sanguine » (Kadouche & al., 1984 ; dont Couroucé et Rozenbaum)*

Une équipe a recherché l'anticorps anti-HTLV chez 903 donneurs de sang vivant en métropole. S'ils ne l'ont pas trouvé chez les donneurs nés en métropole ou nés à l'étranger, en revanche 1,5% des 131 donneurs nés dans les DOM en étaient porteurs. Une seconde étude sur 1 239 donneurs de la Martinique fait apparaître une prévalence identique de cet anticorps. *« Ces résultats indiquent que les donneurs de sang des DOM devraient être systématiquement testés pour la recherche d'anti-HTLV »*. Par ailleurs, aucun anti-HTLV n'a été identifié sur un échantillon de 142 hémophiles (Schaffar-Deshayes, 1984 ; dont Couroucé).

Des équipes des CTS de Strasbourg et de Versailles rendent compte de bilans biologiques effectués sur des donneurs de sang en milieu carcéral. À Strasbourg, cette étude a été faite car

> *« un certain nombre des détenus sont homosexuels, utilisateurs de drogues par voie intraveineuse et seraient ainsi plus exposés que d'autres à un risque de SIDA »*.

20 donneurs prisonniers ont été choisis pour maximiser les facteurs de risque[19]. Les bilans effectués ne font pas apparaître de différence entre leur ratio T4/T8 et le niveau des transami-

---

19 30% d'homosexuels, 85% de toxicomanes, 50% sont atteints d'infections répétés, 30% ont eu un épisode ictérique.

nases avec la population témoin[20]. En revanche, les marqueurs de l'hépatite B, du CMV et de l'herpès sont plus élevés.

> *« On note que dans la population à risque 4 donneurs (soit 20%) et un dans la population témoin (5%) sont porteurs de l'anti-HBc isolé, et sont donc potentiellement dangereux et n'auraient pas été détectés par la simple recherche de l'HBsAg [...] En conclusion, nous n'avons pas détecté chez la population carcérale, a priori population à risque, les stigmates biologiques habituellement attribués au SIDA et au pré-SIDA. Par contre un des donneurs témoins présente un tel tableau, découvert à cette occasion. Il sera par prudence écarté du don du sang. Mais sans doute d'autres donneurs de sang bénévoles considérés comme normaux présentent-ils la même anomalie qui ne peut être systématiquement recherchée, tandis que la population dite à risque sur la notion de drogue et d'homosexualité ne la présente pas au moins dans notre série. Cependant dans la population carcérale on note, en accord avec la littérature une fréquence accrue des marqueurs de l'hépatite B (45% dans notre courte série) et 20% de porteurs d'anti-HBc isolés. Les tests classiques de dépistage des marqueurs de l'hépatite se montrent dont discriminatifs entre les deux populations étudiées » (Falkenrodt & al., 1984).*

À Versailles, le but de l'étude était d'évaluer la prévalence de l'hépatite B en prison, et de préciser l'intérêt du dosage de la β2microglobuline comme test de dépistage des populations à risque du SIDA. Sur 212 donneurs prisonniers, 3,3% se révèlent porteurs de l'HBsAg et 31,5% de l'anti-HBc ; aucun n'est porteur d'anti-HTLV. Sur 115 sérums testés, 8 ont un taux élevé de β2microglobuline et présentent également un marqueur de l'hépatite B.

> *« La forte prévalence de l'hépatite B en milieu carcéral, [qui peut être due à l'origine géographique des prisonniers, à la toxicomanie, à l'homosexualité] implique un risque élevé d'infection par des agents transmissibles d'épidémiologie comparable. [...] La signification de l'élévation de la β2microglobuline reste à définir [...]. »*

Les auteurs concluent :

> *« Marqueurs du VHB et β2microglobuline assimilent cette population carcérale à une population à risque de transmission du VHB et probablement d'autres agents infectieux identifiés ou non. Il est inconcevable éthiquement et économiquement de prélever une population et d'écarter 31,5% des unités provenant de donneurs ayant été en contact avec le VHB. Cette population à risques ayant l'avantage d'être bien délimitée, nous avons préféré suspendre provisoirement les collectes à la maison d'arrêt jusqu'à ce que le risque infectieux soit mieux défini. Le dosage de la β2microglobuline pourra peut-être dans le futur permettre de "réhabiliter" certaines unités » (Noël & al., 1984 ; dont Couroucé).*

---

20 En fait, 2 des donneurs du groupe témoin ont un ratio T4/T8 inférieur ou égal à 1.

À Toulouse, Ducos & al. (1984) ont effectué un bilan biologique sur des polytoxicomanes après sevrage, afin de vérifier si les anomalies immunologiques liées à la toxicomanie subsistent après le sevrage et d'évaluer leur statut au regard de l'hépatite B. Ils constatent que l'arrêt de l'usage de la drogue entraîne une normalisation des ratios T4/T8. S'agissant de l'hépatite, ils observent que sur 52 porteurs de l'anti-HBc, 3 sont porteurs de l'HBsAg et que 15 sont également potentiellement contaminants car n'ayant pas d'anti-HBs. Ces derniers n'auraient pas été détectés par le test obligatoire.

> *« La recherche systématique de l'anti-HBc chez tous les donneurs de sang, associée ou non à la recherche de l'HBsAg mériterait d'être rendue obligatoire : elle permet d'éliminer du don du sang les sujets susceptibles de transmettre l'hépatite B, elle permet de dépister des sujets appartenant à des groupes à risque puisqu'on sait que les homosexuels à partenaires multiples et les toxicomanes [...] sont habituellement porteurs de marqueurs du virus B. Leur élimination du don du sang permettrait ainsi de prévenir outre la transmission d'hépatite non A non N éventuellement celle du SIDA. »*

Que faire face à une énigme étiologique ?

Le Pr Bach, immunologiste, fait le point sur les hypothèses relatives à l'étiologie du SIDA. La fréquence anormale avec laquelle certains virus connus pour leurs propriétés immunosuppressives sont retrouvés chez les patients atteints du SIDA et le fait que cette maladie survienne dans l'immense majorité des cas chez des sujets présentant un terrain immunologique déprimé permet de formuler plusieurs hypothèses :

- l'hypothèse virale stricte : le SIDA est provoqué par un virus lymphotrope. Elle est appuyée par de nombreux arguments (cas de transmission mère-enfant, identification du LAV et présence de l'HTLV, etc.), forts mais non absolus. En particulier, quelle est la spécificité réelle des virus LAV et HTLV ou de leurs anticorps ?
- l'hypothèse immunologique pure : l'immunosuppression est provoquée par des stimulations antigéniques répétées. Ce phénomène est bien établi, dans le cas des greffes par exemple. Mais cette hypothèse ne rend pas compte des données épidémiologiques.

> *« C'est plutôt autour des hypothèses mixtes qu'il semble falloir rechercher l'origine du SIDA. Il y a peu de doute en effet que des virus jouent un rôle important, mais que leur intervention ne peut se développer que sur un terrain prédisposé. [...] Le problème fondamental est alors de savoir si la maladie fait intervenir un seul virus (par exemple l'HTLV ou le LAV ou plusieurs. [...] Finalement, le problème crucial du point de vue [transfusionnel] reste celui de l'identification certaine des virus responsables de la maladie. [En attendant] force est de se contenter de mesures pragmatiques indirectes [...] » (Bach, 1984).*

En conclusion, le Pr Soulier constate que *« si le SIDA demeure une énigme étiologique [...] son tableau clinique et son évolution sont maintenant bien précisés »*. Parmi les données épidémiologiques qui le frappent, figurent la *« surprenante »* absence de cas chez les drogués en France, et la répartition très différente des cas au sein des mêmes groupes à risque dans des régions distinctes (rareté en Californie par rapport à New York, à Amsterdam par rapport à Paris) *« ce qui suggère l'intervention d'un agent spécifique »*.

> *« Quelle que soit l'importance des stimuli immunitaires, il est difficile de décider si les infections opportunistes en sont la cause ou la conséquence [...] Les ordres de grandeur du risque de SIDA sont de 1% chez les homosexuels, 1‰ chez les hémophiles, de l'ordre de 1 pour 100 000 chez les sujets polytransfusés (plus de 10 unités). Ils peuvent être considérés comme pratiquement nuls chez le receveur type de transfusion (2 à 3 unités) surtout en France où la transfusion est entièrement bénévole. L'on sait en effet que le risque de transmission d'autres affections virales, telles que l'hépatite non-A non-B est 10 fois moindre chez les donneurs bénévoles que chez les donneurs rémunérés. Félicitons-nous d'avoir adopté le bénévolat, tant sous l'angle éthique que sous celui des maladies transmissibles. »*

S'agissant des mesures pratiques :

> *« On ne peut qu'être surpris des résultats de l'enquête du Dr Saleun. [...] Il apparaît que certains centres envoient le plasma pour fractionnement en 3ème catégorie. Nous espérons qu'ils mentionnent "risque viral" car pour nous ces plasmas ne doivent pas être fractionnés. Si l'albumine du fait de son chauffage semble protégée, il n'en va pas de même des gammaglobulines tant que l'agent du SIDA demeurera inconnu. Nous estimons que les centres (des grandes villes en particulier) qui s'abstiennent d'informer les donneurs s'exposent à un risque médico-légal. Celui-ci est infirme, mais interviendrait si un cas de SIDA survenait dans leur région chez un malade transfusé. »*

Quant au dépistage sérologique :

> *« tous les tests proposés sont non spécifiques. Certains sont complexes et coûteux (ratio T4/T8, anti-HTLV ou anti-LAV), d'autres comme l'anti-HBc ne peuvent être généralisés, tous les centres n'étant pas habilités à faire des tests radioimmunologiques. [Le dépistage de l'anti-HBc ne peut remplacer celui de l'HBsAg]. L'utilisation d'un double dépistage est par ailleurs trop onéreuse pour être généralisée. On a placé des espoirs dans la β2microglobuline [...] Malheureusement chez 38 des 71 donneurs à risque étudiés au CNTS par AM Couroucé, la quasi-totalité de ces sujets avaient des taux strictement normaux bien que la plupart aient dans leur plasma des marqueurs du VHB et du CMV, ce qui fait douter de la sensibilité de ce dépistage que nous ne pouvons recommander, pas plus que celui des transaminases dénué de toute spécificité pour la détection des infections virales transmissibles. »*

Pour le traitement des hémophiles :

> *« ma position [...] n'a pas varié. Il y a lieu de préférer les cryoconcentrés*[21] *dans les indications hémostatiques communes, en raison du meilleur rendement de fabrication qui permettrait aisément à la France d'être autosuffisante. Les concentrés devraient être réservés au traitement à domicile et aux hémophiles avec inhibiteurs. Le traitement à la demande doit être préféré au traitement prophylactique, qui consomme environ trois fois plus de fractions et multiplie les sollicitations antigéniques ainsi que les risques de transmission virale. Enfin les concentrés provenant de donneurs bénévoles sont préférables aux concentrés de source commerciale. [Ces principes permettront à la France d'atteindre rapidement l'autosuffisance.] L'utilisation de fractions chauffées est certes tentante, mais étant donné que ces fractions réduisent encore le rendement et augmentent le coût des traitements, il faut s'assurer de leur innocuité et de leur capacité à prévenir la transmission de virus. Si des protéines étrangères sont susceptibles de provoquer un trouble de l'immunité, le chauffage des globulines peut en effet accroître cet effet indésirable. Il y a donc lieu de conduire des essais cliniques en double aveugle chez de jeunes hémophiles encore non traités, pour comparer les effets biologiques des préparations chauffés et non chauffés. En attendant les progrès de la recherche concernant tant l'étiologie du SIDA que l'intérêt des fractions chauffées, le devoir des ETS est d'écarter du don les catégories à risque grâce à une information directe ou indirecte » (Soulier, 1984a).*

Premiers dépistages d'anticorps chez les hémophiles français

Quelques jours après cette réunion de la SNTS, AM Couroucé présente des résultats de la recherche d'anticorps anti-LAV et anti-HTLV chez des donneurs de sang et des hémophiles lors d'une journée de coordination scientifique organisée au CNTS. Sur 1 000 donneurs de sang, seuls deux, d'origine antillaise, présentent des anti-HTLV ; les résultats du dépistage du LAV ne sont pas disponibles. Chez 133 hémophiles, *« une forte incidence [de l'anti-LAV] et une incidence nulle [de l'anti-HTLV] ont été observées »*. (Bouchardeau & al., 1984 [Abstract])[22]. Ces premiers dépistages ont été effectués sur des hémophiles de la région parisienne. L'incidence globale de l'anti-LAV est de 25,6% (34 sur 133), mais varie de façon assez nette suivant les centres assurant le suivi de ces patients : 10% à Saint-Antoine (Dr Vergoz), 31% à l'internat de La Queue lez Yvelines (Dr Verroust), 38% à Necker (Dr Gazengel), et 6 hémophiles d'un échantillon de 11 patients (54,5%) suivis par le Dr Allain (CICJR, 1998).

Dans le numéro de mars de la revue de l'ADTS, le Dr Saleun rend compte de la présentation de son enquête à la SNTS, et signale *« l'hilarité »* qu'elle a déclenché. Il relève :

---

21 Sic. Il s'agit des cryolyophilisés.

22 Les tests ont été menés en particulier dans le laboratoire de l'hôpital Claude Bernard, où travaillent C. Rouzioux et F. Brun-Vézinet, de l'équipe de recherche française sur le SIDA.

«[dans les petits établissements] les équipes médicales se résument, le plus souvent à un seul individu [qui] se débat au milieu d'une multiplicité de tâches et, au moins en province, n'a guère d'interlocuteurs pour échanger des idées. Il est aussi seul pour tenter de s'informer des dernières nouveautés techniques ou scientifiques, des textes réglementant sa profession ou le monde du travail, tout en restant disponible pour sa mission principale : rechercher des donneurs ».

Il est difficile de faire parler le donneur de sa vie intime, même dans le cas du paludisme : il cite un cas de paludisme transfusionnel dans lequel le donneur, retrouvé,

« avoua avoir menti pour ne pas être refoulé et paraître se dérober au don devant ses camarades. [...] Il est donc bien certain que nous pourrons difficilement nous fier à cet interrogatoire : oral en équipes mobiles, une discrétion parfaite peut difficilement être assurée ; écrit, nombreux sont ceux qui ne liront pas le texte, souvent parmi les populations représentant le risque le plus grand. »

En conclusion :

« le corps médical semble réserver sa défiance aux seuls produits d'importation, et ne modifie en rien sa demande dans les autres produits sanguins. »

Un bref encart signale que selon le Dr Aledort, de la NHF, on a observé aux États-Unis une diminution de 30% de la consommation de concentrés, et une augmentation correspondante de celle de cryoprécipités.

Le 7 avril paraît l'article de l'équipe de chercheurs français signalant l'identification de rétrovirus *« similaires, sinon identiques »* au LAV chez deux frères hémophiles B. L'un, âgé de 17 ans, est en bonne santé ; l'autre, âgé de 13 ans, atteint du SIDA ; les premiers symptômes ont été observés au premier trimestre 1983, et l'anti-LAV est présent dans son sang depuis au moins juin 1981. Pour les auteurs,

« ces résultats sont cohérents avec l'hypothèse d'une transmission de ces rétrovirus par les dérivés plasmatiques, [et] par le sang de donneurs apparemment en bonne santé » (Vilmer & al., 1984 ; dont Gazengel)[23].

L'hypothèse virale confirmée ? L'annonce de la découverte du HTLV-III

Aux États-Unis, l'équipe de Gallo a amélioré ses méthodes de dépistage des anticorps contre l'HTLV : elle constate que 80% des malades du SIDA, 90% des homosexuels ayant des lymphadénopathies et 42% d'homosexuels présentent des anti-HTLV[24].

---

23 AM Couroucé est remerciée pour la fourniture de sérums.

24 Selon Seytre (1993), l'équipe française identifie de son côté des anti-LAV chez 72% de malades du SIDA, 90% de patients ayant des lymphadénopathies et 12% de personnes en bonne santé (homosexuels et donneurs). Ces résultats, meilleurs que ceux présentés en février, ne seront jamais publiés.

Avant même que ces résultats ne soient publiés dans la presse scientifique, les autorités américaines organisent aussitôt une conférence de presse. Le 23 avril, le ministre de la santé annonce que l'agent responsable du SIDA a été identifié, et qu'il s'agit du HTLV-III, un nouveau membre de la famille des virus HTLV découvert par l'équipe du Pr Gallo, des NIH. Un test sanguin devrait être disponible dans les six mois, et un vaccin peut être espéré dans les deux ans.

Cette annonce qui a un grand retentissement mondial suscite des interrogations immédiates sur les rapports entre l'HTLV-III et le LAV, découvert par l'équipe française un an plus tôt. Elle intervient dans un contexte de mauvaises relations entre le CDC et l'équipe Gallo : pour le Dr Mason, responsable du CDC, la paternité de la découverte du virus revient à l'équipe du Pr Montagnier. Si le Pr Gallo estime qu'on risque de découvrir que LAV et HTLV-III sont identiques, il minimise progressivement la portée du travail français. Il insiste sur l'appartenance du HTLV-III à la famille HTLV, qui a été son hypothèse de travail depuis 1982, et juge que les résultats publiés par les Français en mai 1983 étaient ambigus.

Les enjeux ne sont pas qu'intellectuels, mais aussi économiques : les NIH, organisme de recherche fédéral, déposent rapidement une demande de brevet pour un test de dépistage du SIDA et lancent un appel d'offre auprès de l'industrie privée pour son développement et sa commercialisation.

Le 4 mai, *Science* publie les résultats de l'équipe Gallo. Le virus HTLV-III a été isolé chez des malades du SIDA (48% de ceux atteints d'infections opportunistes, 37,5% des SIDA pédiatriques, 30,2% de ceux atteints d'un sarcome de Kaposi), chez 75% des mères en bonne santé d'enfants atteints du SIDA et chez 86% des personnes atteintes d'un *« pré-SIDA »* (Gallo & al., 1984). Des anticorps dirigés l'HTLV-III sont détectés par un test Elisa chez 88% des malades du SIDA, 79% de ceux atteints d'un *« pré-SIDA »*, 27% d'homosexuels en bonne santé et 0,5% d'un groupe contrôle. Le titrage des anticorps est en général plus faible chez les malades d'un SIDA avancé que chez ceux nouvellement atteints ou ceux en phase de pré-SIDA. *« Ces données suggèrent que le HTLV-III est la cause première du SIDA »* (Sarngadharan & al ., 1984).

Un éditorial estime que les implications cliniques de cette identification de l'agent du SIDA sont énormes. La possibilité de détecter du sang *« qui pourrait être contaminé »* permettra de protéger les hémophiles, très exposés, tout comme les autres receveurs de produits sanguins, beaucoup moins exposés mais très nombreux. On pourra également préciser l'histoire naturelle de la maladie. De nombreuses personnes présentent des symptômes généralement associés au SIDA et *« environ 10% finiront par développer les symptômes les plus graves »* ; le test des anti-HTLV-III pourrait permettre de préciser leur situation. À plus long terme on peut envisager le développement d'un vaccin ; selon un responsable des NIH, reste entre autres à

savoir *« si les anticorps contre le HTLV-III peuvent protéger contre le développement du SIDA »*. L'auteur considère que les résultats publiés ne constituent pas la preuve définitive de l'implication du HTLV-III dans le SIDA ; mais les résultats des premiers dépistage du virus et des anticorps soutiennent largement cette hypothèse (Marx, 1984).

Dans *Nature*, un rétrovirologue britannique présente le LAV et le HTLV-III et juge que les similarités sont plus importantes que les différences rapportées par leurs découvreurs respectifs. Il estime *« préoccupant »* qu'une forte proportion d'homosexuels en bonne santé présente des anti-HTLV-III :

> *« c'est un avertissement d'une future maladie ; il est clair, cependant, que des co-facteurs jouent un rôle essentiel dans le déclenchement du SIDA ». (Weiss, 1984).*

S'agissant des tests de dépistage, un autre article signale que les besoins aux États-Unis se comptent en dizaines de millions chaque année, et que la priorité concerne les dérivés du plasma. Les laboratoires chargés de le produire devront auparavant maîtriser la technique de production du virus du Pr Gallo. L'auteur estime que l'on risque de voir ressurgir le problème de la confidentialités des résultats du test et de la stigmatisation des donneurs porteurs d'anti-HTLV-III, et notamment des homosexuels, d'autant plus *« qu'on ne sait pas encore très bien ce que signifie un test positif »* (Budiansky, 1984a).

Début juin, les résultats du dépistage des anti-LAV effectués en février par l'équipe française par la méthode Elisa sont publiés : prévalence de 37,5% chez les malades du SIDA, de 74,5% chez les patients atteints de lymphadénopathies, de 18% chez des homosexuels en bonne santé, de 1% chez des donneurs de sang (ce dernier résultat n'est pas confirmé par une méthode plus sensible)[25]. Les auteurs notent que la fréquence inférieure de l'anticorps chez les malades du SIDA à celle des patients atteints de lymphadénopathie est peut-être due au fait que

> *« le LAV est davantage lié au syndrome lymphadénopathique qu'au SIDA. Il pourrait être considéré comme l'un des agents viraux opportunistes trouvés dans le SIDA ». (Brun-Vezinet & al., 1984b).*

Quant à l'équipe américaine, elle améliore encore ses résultats : 100% des malades du SIDA et 84% des patients avec lymphadénopathie présentent des anti-HTLV-III[26], contre 21% de personnes à risques et 0% d'un groupe contrôle.

> *« La présence de ces anticorps est soit le diagnostic du SIDA, soit l'indication d'un risque significatif [d'apparition] de la maladie. [...] La forte incidence de la séropositivité chez les malades présentant des lymphadénopathies suggère que ces cas devraient être intégrés au spectre du SIDA, même si l'histoire naturelle de la*

---

25 Une note indique que des améliorations apportées au test après soumission du manuscrit ont permis de passer à des taux de 75% chez les malades du SIDA et de plus de 90% chez les lymphadénopathies.

maladie n'est pas bien définie. Sur 2 ans de suivi, seuls 10% environ des patients avec lymphadénopathie ont développé un SIDA. Il est à espérer que les individus séropositifs n'auront pas nécessairement la maladie clinique si la période d'incubation est longue, comme l'ont clairement démontré les cas de transmission par transfusion sanguine. De plus, nous espérons qu'il y a un spectre de symptômes associés à l'exposition au HTLV-III, avec des patients séropositifs développant des infections opportunistes et d'autres qui soit représentent des porteurs du virus sans symptômes, soit acquièrent par la suite une immunité avec une protection clinique contre le virus. [...] Il est improbable que le HTLV-III soit une infection opportuniste » (Safai & al., 1984).

Fin juin, les CDC signalent 4 918 cas de SIDA aux États-Unis : 72% sont homosexuels et 17% toxicomanes par voie intraveineuse. Pour 52 adultes et 12 enfants de moins de 5 ans, la transfusion sanguine est le seul facteur de risque identifié. 76% des cas signalés avant juillet 1982 sont morts.

Faut-il prendre de nouvelles mesures préventives ?

Les produits antihémophiliques et le chauffage des concentrés

En février 1984, les concentrés de facteur VIII chauffés d'Armour et d'Alpha Therapeutics sont agréés par la FDA[27]. La lettre professionnelle IB/PN annonce leur prochaine mise sur le marché à un prix de 16,5 cents l'unité, contre 8 à 9,5 cents pour les produits non chauffés. En avril, les prix aux États-Unis sont de 14 à 15 cents pour le facteur VIII chauffé et de 8,1 à 9 cents pour le non chauffé (04/84).

Fin mai, Hyland écrit au CNTS pour présenter *« la liste des productions de concentrés de FVIII Hemophil »* :

« Je tiens enfin à vous apporter les précisions suivantes concernant la réduction de contamination possible liée au SIDA :

- *un screening des donneurs a été mis en place dans nos centres de fractionnement en février 1983 ;*
- *les concentrés de FVIII issus du plasma de ces donneurs contrôlés ont été libérés à partir de juin et juillet 1983 [...]*
- *nous proposons maintenant un concentré de FVIII issu de plasma prélevé uniquement sur donneurs de sexe féminin, naturellement contrôlés suivant les procédures mises en place en février 1983. Ce concentré de FVIII peut être présenté traité ou non par la chaleur. Cette mesure a été prise au vu des don-*

---

26 recherchés par la méthode Elisa, et dans les cas douteux, la méthode Western Blot, plus sensible.

27 Armour chauffe les concentrés lyophilisés à 60°C pendant 30 heures ; Alpha les chauffe à la vapeur à 60°C pendant 20 heures (IoM, 1996). Les produits de Cutter, chauffés selon deux techniques différentes (68°C pendant 72 heures pour le concentré lyophilisé, chauffage du plasma à 60°C pendant 10 heures avant lyophilisation, ont été autorisés au même moment.

nées épidémiologiques fournies par la littérature et peut contribuer sensiblement à l'abaissement de la contamination des produits non chauffés » (in IGAS, 1991, Annexe 6).

Une synthèse du CDC sur les cas de SIDA chez les hémophiles met notamment en évidence un décalage de 2 à 2,5 ans entre le développement de la maladie chez les homosexuels et chez les hémophiles, ce qui, dans l'hypothèse d'une transmission par les dérivés sanguins, est compatible avec le temps de latence chez les homosexuels et le délai de production et de distribution des produits sanguins (Evatt & al., 1984 [avril]).

En avril, des chercheurs travaillant avec Hyland remettent pour publication un article relatif à l'impact du chauffage des concentrés sur la réduction du risque de transmission de l'hépatite. Sur 4 chimpanzés ayant reçu des concentrés chauffés, aucun n'a développé d'hépatite non-A non-B, mais deux ont été contaminés par l'hépatite B de 5 à 9 semaines après l'injection. Un seul des deux chimpanzés traités avec du concentré non chauffé a développé une hépatite non-A non-B.

« Nous concluons qu'une étape de chauffage dans le cycle de production des concentrés a le potentiel de réduire, et peut-être d'éliminer le risque de transmission de l'hépatite. La question de savoir si les concentrés chauffés réduiront aussi le risque de SIDA chez les hémophiles reste à évaluer » (Hollinger et al., 1984b)[28].

Début mai 1984, un symposium de la Croix Rouge Américaine est consacré aux problèmes infectieux et immunitaires liés à la transfusion[29]. Un tiers des communications sont consacrées au SIDA, les Prs Gallo et Montagnier effectuant des présentations sur leurs recherches.

Dans une communication relative à l'hémophilie, le Pr Levine rappelle que de nombreux hémophiles présentent des anomalies immunologiques, ainsi que des anticorps contre le CMV et l'EBV. Quant aux nouveaux virus LAV et HTLV-III,

« au vu des nombreuses similitudes avec l'hépatite B, il se pourrait bien que l'agent du SIDA partage aussi la capacité de l'hépatite B de produire des maladies légères, modérées ou subcliniques, avec seulement un faible taux de cas fatals ».

Selon les dernières données du CDC, un hémophile a un risque de l'ordre de 1,75 pour 1 000 de développer un SIDA, et ce taux pourrait atteindre 1% en quelques années. Au regard des

---

28 L'article sera publié en août 1984. Le SIDA ne fait l'objet que d'une mention marginale dans l'introduction de l'article (*« en plus de l'hépatite, une autre maladie, le SIDA, a été identifiée avec une incidence croissante chez les hémophiles. Bien que la cause de ce désordre soit inconnue, un agent infectieux est suspecté »*)

29 Les communications, dont certaines ont été complétées après le symposium, sont publiées en 1985.

progrès qu'à permis *« la thérapie moderne intensive avec les concentrés [...] il est clair que [ses] bénéfices dépassent le risque de SIDA. »* Passant en revue les moyens de prévention, il note :

> *« l'impact des tests de dépistage envisagés, comme l'anti-HBc, sur les coûts de production, la disponibilité du sang et l'incidence du SIDA sont inconnus [...] Les effets positifs de tout dépistage, anti-HBc ou autre, ne seront pas sensibles avant plusieurs années, vu la grande quantité de concentrés en cours de production et en stock, et la longue période d'incubation du SIDA ».*

Quant aux cryoprécipités, leur sécurité n'est pas statistiquement prouvée et ils posent des problèmes logistiques importants. Enfin,

> *«[l'inactivation des dérivés, notamment par la chaleur] n'a fait l'objet que de deux essais sur l'homme, sans groupe contrôle, et sur d'assez petits groupes de patients. En 6 mois, l'un de ces produits a été associé au développement d'hépatite non-A non-B chez approximativement les deux tiers d'enfants n'ayant jusqu'alors pas utilisé de concentrés.*[30] *Ce résultat est particulièrement décevant car des études sur des chimpanzés avaient laissé espérer que le chauffage éliminait [ce risque]. Un second produit, développé en Allemagne [...] apparaît être associé avec un risque très diminué d'hépatite non-A non-B chez l'homme. Cependant, ce produit n'est pas disponible [aux États-Unis] et, en cas d'autorisation, il devrait coûter plus de six fois le prix des concentrés standard actuels. Une seule conclusion peut être tirée des données actuelles sur les produits chauffés : une étude contrôlée et randomisée de leur efficacité est une priorité nationale urgente. Alors que nous attendons tous un marqueur sensible et spécifique du SIDA (d'ici 1 à 3 ans ?), un traitement efficace du SIDA (3 à 10 ans ?) et le développement du facteur VIII issu du génie génétique (probablement 6 à 12 ans, en dépit des avancées récentes), les recommandations de la NHF offrent une approche raisonnable : pour un hémophile, le risque d'une mort par hémorragie excède clairement le risque du SIDA. Une réduction de la thérapie substitutive peut ou non réduire le risque de SIDA, mais augmentera certainement la morbidité et la mortalité liée aux hémorragies. Les prochaines années promettent d'être intéressantes et productives, avec l'exploitation des efforts de recherche sur le SIDA » (Levine & al., 1984).*

S'agissant des hépatites post-transfusionnelles, il apparaît qu'aux États-Unis les hépatites non-A non-B touchent entre 7% et 12% des patients transfusés. La propension à la chronicité est confirmée. Aux NIH, le suivi de 25 cas d'hépatites non-A non-B post-transfusionnelles fait apparaître 60% d'hépatites chroniques actives et 8% de cirrhoses lors d'une première biopsie. 15 d'entre eux ont subi une seconde biopsie de 1 à 6 ans plus tard. Si certains ont vu

---

30 En bibliographie, le Dr Levine mentionne une « communication personnelle » de M. Colombo.

une amélioration de leur état, 4 cas supplémentaires de cirrhose ont été mis en évidence.

> *« Ainsi, 1 à 7 ans après l'apparition de la maladie, 24% des patients ont développé une cirrhose. L'un en est mort, un autre est handicapé par sa maladie. [Cela] suggère que l'hépatite non-A non-B chronique est souvent une maladie insidieuse et progressive. [Certes, les études peuvent présenter un biais, les biopsies étant généralement effectuées sur les patients les plus atteints ; les patients transfusés souffrent par ailleurs d'autres affections graves, qui peuvent prédisposer à une évolution plus grave de l'hépatite. À l'inverse, les études ne couvrent encore que des périodes limitées, et l'évolution à long terme n'est pas encore connue]. Ces données soulignent le fait que [l'hépatite non-A non-B], maladie commune et silencieuse, est peut-être une cause majeure de cirrhose, de morbidité et de mortalité dans ce pays et à l'étranger » (Hoofnagle & Alter, 1985).*

Quant aux méthodes d'inactivation virale, leur efficacité ne peut être évaluée que par de longues études prospectives des receveurs, ou par des tests sur des chimpanzés. Les méthodes de chauffage des quatre producteurs américains dont les produits ont été récemment autorisés ne sont pas connues, mais les tests montrent que de fortes concentrations de virus de l'hépatite B ne sont pas inactivées. Des méthodes chimiques paraissent efficaces mais leurs effets sur les protéines restent à déterminer (Menache & Aronson, 1984).

La lettre professionnelle IB/PN de mai indique *« il est rapporté que 64% des nouveaux hémophiles traités avec de l'Hémophil HT en Allemagne ont contracté une forme d'hépatite ».*

Les autres dérivés sanguins

En avril, la lettre professionnelle IB/PN signale que le groupe de travail constitué par le comité consultatif des produits sanguins de la FDA sur l'opportunité d'instaurer des tests de substitution pour détecter les donneurs à risque (anti-HBc, B2) a rendu des conclusions défavorables à leur introduction, mais que la société Cutter aurait décidé de le mettre en œuvre l'anti-HBc.[31] L'anti-HBc coûterait de 10 à 12 dollars par don et éliminerait de 5 à 7% des donneurs ; la B2 reviendrait à 2 ou 2 dollars, et éliminerait de 2 à 3% des donneurs.

> *« Les coûts et les risques de rupture d'approvisionnement pour les patients pourraient être élevés, et cela excède les bénéfices attendus d'un programme de dépistage. Jusqu'à présent, on compte 46 cas de SIDA par transfusion » (IP/BN, 04/84).*

Fin mai, le comité d'experts de la transfusion sanguine du Conseil de l'Europe estime qu'il est désormais clair que le SIDA peut être transmis par le sang et les produits sanguins, et

---

31 La majorité du groupe de travail a notamment considéré que le test était insuffisamment spécifique et qu'il exclurait un nombre excessif de donneurs : 15% des donneurs de plasma et de 6 à 7% des donneurs de sang (IoM, 1996)

considère qu'au *« regard de l'état actuel des connaissances [sur le SIDA], la recommandation [...] adoptée [...] l'an passé garde toute sa pertinence »*.

La situation en France

L'AFH : « maintenir le cap » dans un contexte troublé

En avril, la caisse nationale d'assurance maladie décide de mener une enquête statistique sur le coût du traitement de l'hémophilie au cours du deuxième semestre 1984. En dehors du cas des hémophiles à anticoagulants circulants, certains traitements avec des produits activés à dose élevée ou continus représentent un coût pouvant dépasser 100 000 francs par mois et par malade.

> *« Compte tenu des sommes engagées, le ministère a été saisi de ce problème et pour appuyer cette interrogation, il serait souhaitable de pouvoir disposer d'exemples chiffrés »*[32].

Ce même mois, la revue de l'AFH publie le rapport moral du président Leroux:

> *« Satisfaction mais inquiétude, tels sont les deux sentiments qui envahissent votre président [...] en ce début d'année 1984 [...] :*
>
> *Satisfaction sur un double plan :*
>
> - *malgré l'apparition du SIDA qui a soulevé le problème d'un éventuel changement de la prescription médicale [...] les hémophiles, confortés par les résolutions de leurs Conseils médicaux [à l'AFH et à la FMH] sont toujours plus nombreux y compris ceux qui ont le handicap supplémentaire de développer un anticorps, à utiliser les concentrés antihémophiliques, donc à vivre mieux ;*
> - *dans cette évolution, dans le maintien du cap, malgré l'agitation de ces derniers mois, votre association a tenu la place qui était la sienne ; ses objectifs et sa représentativité ne sont plus contestés. »*

Son inquiétude est nourrie par la pensée que *« l'acquis dans l'amélioration des soins est limité et fragile »* et qu'il le restera tant que la thérapeutique reposera sur des dérivés d'origine humaine, ainsi que par la difficile situation financière de l'association.

Revenant sur le traitement, il se félicite de l'évolution des esprits : la prophylaxie, ce traitement de l'hémophile *« avant qu'il saigne, pour qu'il ne saigne plus »*, qui paraissant provocante et suscitait de vives réactions au congrès de Bonn, ne suscite plus que des oppositions nuancées. Certes, des problèmes demeurent :

> *« [ils] doi[vent] mobiliser notre inquiète vigilance :*
>
> - *Disposerons-nous de produits en quantité suffisante ?*

---

32 Circulaire du 9 avril, dont une transcription est publiée par la *Gazette de la Transfusion* début 1985 (n°35-36, décembre 1984-janvier 1985)

- *ceux-ci peuvent-ils être utilisés de façon répétée et sur de très longues périodes sans inconvénients graves ?*
- *ne risquons-nous pas d'être victimes de la nécessaire recherche d'économies qu'impose la situation financière de la France [y compris dans le secteur de la santé] ? »*

Estimant le bilan de l'année 1983 globalement positif, A. Leroux souligne notamment :

> *« La crise du SIDA a montré la faculté pour l'association de réagir vite et bien sur le plan médical et scientifique. Grâce aux liens divers mais toujours très étroits qui existent entre le corps médical et l'association, vos responsables sont en général bien informés, ce qui leur permet de provoquer des prises de position rapides des spécialistes, et si nécessaire de réagir en tant qu'association dans les meilleurs délais. Informations et réactions peuvent au demeurant être confortées par les nombreux contacts que, grâce à la Fédération mondiale, nous pouvons avoir avec les spécialistes et les hémophiles étrangers »*
>
> *« À l'horizon 95, l'arrivée de la nouvelle génération de produits à partir du génie génétique laisse prévoir que les manifestations invalidantes de l'hémophilie pourront être très largement évitées, le produit antihémophilique devenant un médicament comme un autre, ce qui ne veut pas dire sans risques ni problèmes. Si ce pronostic s'avère exact, quelles responsabilités pour les 10 ans à venir, notamment vis à vis des plus jeunes ! Il faut tenir jusque là ; il faut, avec les moyens classiques toujours plus améliorés en quantité et en qualité, tout faire pour que le plus grand nombre d'hémophiles évite tout handicap sérieux ».* Pour ce faire, il faut notamment *« poursuivre et amplifier l'information et la formation des familles, veiller par un dialogue constant avec les pouvoirs publics et les responsables de la transfusion, à ce que les hémophiles disposent sans limitation des produits nécessaires [...]. »*

Dans son rapport d'activité, le secrétaire général R. Barillet revient sur

> *« le moment crucial que fut, en 1983, l'éventualité d'une cessation des importations de produits antihémophiliques devant le cas de conscience que représentait le SIDA. Ainsi, pour tenter de diminuer un risque inférieur à celui de l'hépatite virale, on pouvait craindre le rationnement funeste et injustifié des fractions de facteur VIII. ».*

Il rappelle la réaction immédiate et énergique du président et de l'association, lors de l'assemblée générale de juin, confortés par la fédération mondiale et se félicite de la constitution, sous l'égide du CNTS, d'un groupe de travail :

> *« Les premiers résultats sont satisfaisants [S'est établi] un consensus sur des chiffres de besoins et des pourcentages entre concentrés, lyophilisés simples et cryocongelés qui sont très proches de ceux demandés depuis des années par l'AFH.*

[...] [ces besoins] doivent tenir compte de la nouvelle voir que viennent d'ouvrir l'association et ses médecins conseils : la prophylaxie ».

Ce même numéro rend également compte des réunions des comités régionaux, et notamment de celui de Toulouse, en novembre 1983, au cours duquel le Pr Ducos a *« démoli magistralement le spectre du SIDA ».*

Début juin se tient à Chambéry l'assemblée générale de l'AFH[33]. Le comité médical traite principalement des risques et avantages de la prophylaxie (Pr Larrieu) et de l'état des recherches sur les divers produits thérapeutiques, lancées par un sous-groupe d'experts cliniciens au sein du groupe de travail constitué par le CNTS (Dr Sultan). L'assemblée générale est essentiellement consacrée à la présentation de 5 centres de traitement de l'hémophilie européens.

Sur la prophylaxie, le Pr Larrieu juge nécessaire de distinguer entre les risques liés au traitement transfusionnel lui-même (*« l'injection de protéines autres que les facteurs [de coagulation] pourrait être considérée comme l'une des causes du déficit immunitaire lorsqu'il existe »*) et les risques liés à la transmission d'agents viraux *« hépatite B, non-A non-B, CMV, EBV. Plus récemment ont été identifiés le virus HTLV-III décrit dans certains types de leucémies mais également incriminé à l'origine du SIDA, et le LAV qui a des caractéristiques comparables. »*

« Il existe certains moyens de prévention de la survenue de l'hépatite B avec tout d'abord une sélection des donneurs de sang, une vaccination par des vaccins Hevac B. La prévention des autres hépatites est beaucoup plus difficile à réaliser. Un moyen concevable serait l'utilisation de concentrés appauvris en virus soit par des moyens chimiques, soit par la chaleur. Mais si la vaccination contre l'hépatite B est dorénavant efficace et sans risques, les essais thérapeutiques avec un produit chauffé ont montré que 10 sur 14 patients suivis avaient vu secondairement une élévation de leur taux de transaminases. Dons, il semble impossible de conclure actuellement que ces produits sont entièrement non contaminants.

En ce qui concerne le SIDA, 21 cas ont été rapportés, dont 7 en Europe, ce qui représenterait une incidence de 1 sur 4 000 en Europe. En dehors du SIDA [...] on a observé, au cours d'une enquête systématique chez les hémophiles qu'un certain nombre d'entre eux présentait une anomalie biologique témoignant d'une perturbation du système immunitaire. En France, sur 256 hémophiles suivis, 32 présentaient ces anomalies dont le mécanisme d'apparition est actuellement inconnu. Certaines hypothèses sont soulevées. Il est tout d'abord possible que l'injection de protéines étrangères ou la transmission de nombreux virus induisent une immunodépression. Mais, en faisant le bilan des complications transfusion-

---

33 Un premier compte-rendu très succinct est publié dès le numéro de juin de la revue, une version plus complète étant proposée dans le numéro d'octobre, d'où sont issus les développements qui suivent.

nelles chez les hémophiles, on peut dire qu'elles sont avant tout hépatiques, le risque de SIDA semblant très faible. Quant aux anomalies biologiques et immunologiques, elles sont en cours d'exploration [...].

Le bilan des complications du traitement substitutif pose encore une interrogation qui a pu amener dans un premier temps certains centres, notamment américains, à prendre des mesures restrictives. Mais il n'empêche absolument pas la mise en place dans de très nombreux centres, d'une prophylaxie aux modalités diverses [...] Dans certains pays, des prophylaxies précoces, avant tout accident hémorragique, sont même mises en place pour les plus jeunes hémophiles, [ce qui permet de leur] conserver un état orthopédique normal »[34].

Le Dr Sultan rend ensuite compte des travaux du sous-groupe d'experts cliniciens coordonné par le Pr Larrieu dans le cadre du groupe de coordination instauré par le CNTS.

« Trois protocoles ont actuellement vu le jour : le premier concerne la comparaison d'efficacité clinique [de deux produits pour le traitement des hémophiles avec anticorps, le PPSB et le Feiba] ; les deux autres visent à comparer les résultats obtenus, selon que sont utilisés des concentrés facteur VIII nationaux et des concentrés d'importation chauffés, de pureté intermédiaire ou de haute pureté »

En Europe, les moyens et les approches thérapeutiques de l'hémophilie sont différents : la Suisse est très autonome, avec l'utilisation pour 70% de cryoprécipités ; à l'inverse, l'Italie ne dispose pas de production nationale, et importe tous ses produits. L'Allemagne pratique la prophylaxie de façon systématique, et l'Italie de façon fréquente (68% des enfants de moins de 3 ans sont en prophylaxie continue), alors que la Suisse et la Grande Bretagne ne le font qu'exceptionnellement. Les consommations par hémophile sont en rapport : 4 500 UI/kg/an en Italie, 3 630 en Allemagne contre 1 000 en Suisse et 650 en Grande Bretagne.

Pour le Pr Egli, du centre de Bonn, la prophylaxie comporte certes des contraintes lourdes et des inconvénients :

« conséquences éventuelles d'injections de concentrés de plasma (lésions hépatiques, apparition d'inhibiteur, SIDA), coût élevé d'une telle thérapeutique et, inconvénient principal, perte de conscience du problème [...] de souffrir d'une maladie héréditaire grave [et] danger d'un comportement insouciant, imprudent, sans que l'hémophile ait conscience des risques qu'il prend quotidiennement. Mais "il n'y a pas de doute : les inconvénients sont largement contrebalancés par les résultats très positifs du traitement. Aujourd'hui, l'hémophile peut organiser sa vie avec une large liberté, selon son propre désir, et cela représente un grand pas en avant". »

---

34 Intervention publiée en octobre

Le Pr Carnelli, de la clinique pédiatrique de Milan, indique notamment que la prophylaxie procure *« une formidable amélioration de la qualité de la vie »*. Il *« insiste sur le problème des hépatites post-transfusionnelles »* et signale que, dans le cadre d'un protocole international, 12 enfants sont traités avec un produit chauffé depuis un an : 3 cas d'hépatite non-A non-B ont été signalés. L'efficacité du produit chauffé paraît identique à celles des autres concentrés, et aucun effet secondaire n'a été observé.

Enfin, le Dr Gazengel présente le centre parisien de l'hôpital Necker, érigé avec Cochin et Bicêtre au rang de centre de référence pour le traitement de l'hémophilie par l'Assistance Publique. Ces centres permettent un suivi des hémophiles et de leur famille par une équipe pluridisciplinaire (hémostase, transfusion, orthopédie spécialisée, hépatologie *« car les hépatites sont une des complications majeures du traitement transfusionnel »*, kinésithérapie, diagnostic prénatal). Le Dr Gazengel rappelle que ces créations répondent à une ancienne revendication de l'AFH, mais que les moyens des trois nouveaux centres sont encore très insuffisants, et qu'il faut étendre cette formule à la province dans le respect des structures de soin existantes.

Ces objectifs constituent d'ailleurs le programme de travail à court terme de l'AFH. S'agissant de la recherche,

> *« l'apparition de nouveaux produits implique que l'activité de ceux-ci soit scientifiquement contrôlée. Des protocoles ont été mis sur pied, sous l'égide du CNTS et des pouvoirs publics ; des hémophiles doivent bien sûr être liés à ces protocoles, ce qui implique certaines contraintes pendant une période de six mois à un an »*.

Le bref compte rendu publié en juin indique

> *« la discussion [...] a permis de noter, entre autres, que les hémophiles français qui sont suivis et se traitent régulièrement utilisent des doses proches des Anglais et des Suisses, et qu'il n'y a pas – ou pas plus – de cas de SIDA signalés chez les hémophiles dans les pays européens qui n'utilisent que des produits des firmes privées. Voilà deux points sur lesquels il faut réfléchir ! »*

Le 25 juillet décède le premier hémophile français victime du SIDA. C'est un hémophile B de 15 ans, qui était traité au centre de La Queue les Yvelines ; son SIDA avait été diagnostiqué fin mai 1984 à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre (OBJ, 1999, p. 357).

La réforme du RTF : un impératif pour relever le défi des biotechnologies

Début 1984, un nouveau changement de responsable intervient à la sous-direction de la DGS chargée du suivi de la transfusion sanguine. Mme Pierre, en poste à la DGS depuis 1975, remplace Mme Laroque, qui est ainsi restée moins de deux ans en fonctions.

Le 3 février 1984, le secrétaire d'État à la santé Edmond Hervé confie au Pr Ruffié une mis-

sion de réflexion sur les moyens de réformer le système transfusionnel. Comme il l'indique lors du congrès de la FFDSB :

> *« les progrès rapides enregistrés dans le domaine des biotechnologies font penser qu'à terme, des produits sanguins stables pourront être synthétisés. Les techniques du génie cellulaire et du génie génétique vont permettre dans un proche avenir la production industrielle de réactifs et de protéines. L'apparition de ces nouveaux produits conduit à poser le problème de l'adaptation dans les 10 à 15 ans qui viennent d'une partie du réseau transfusionnel qui emploie à ce jour plus de 8 500 personnes. »*

Les biotechnologies sont une voie empruntée par certains CTS depuis plusieurs années. Par exemple, une équipe du CTS de Lyon a développé des anticorps monoclonaux producteurs de l'anti-D, destinés à la production de sérum-test, ainsi qu'une technique de production en grande quantité, et le CNTS produit et distribue des sérums-tests anti-A, anti-B et anti-A+B monoclonaux. Ces développements passent déjà par des collaborations avec l'industrie privée. Le CNTS est associé avec Institut Pasteur Production pour la mise au point du kit Monolisa de dépistage de l'HBsAg et *« compte bien récupérer une partie du marché français »*. Le CNTS, Lille, Strasbourg et Bordeaux ont signé un contrat de recherche avec la société Transgène pour le développement d'un procédé de production de facteur VIII par génie génétique. Ce contrat est financé par la marge que dégage la revente au prix de cession français les concentrés importés par le CNTS, moins coûteux à l'achat. Des contacts ont été pris avec Mérieux pour assurer la production industrielle, lorsque le facteur VIII recombinant aura été développé[35].

D'autre part, le réseau fait des efforts importants pour améliorer la production de concentrés de facteur VIII, et s'efforce d'améliorer la qualité de ses immunoglobulines, de façon à accroître l'autosuffisance nationale.

Les pistes de réformes font l'objet de nombreuses réflexions, notamment au sein de l'ADTS. Le Pr Ducos estime que la régionalisation est inéluctable, et qu'il est de l'intérêt du réseau de maîtriser cette évolution plutôt que de la subir. Il juge important que le rapport Ruffié reconnaisse sans ambiguïté la mission des ETS dans le domaine des examens immunohématologiques. Le Dr Chataing juge que les petits centres de fractionnement sont rentables et ont fait la preuve de leur efficacité tant régionale que nationale. D'autres considèrent que la diversité des centres de fractionnement est un atout :

> *« il est certain que les produits français n'ont pas une qualité homogène, et une certaine émulation entre divers ETS ne peut qu'améliorer la qualité de*

---

35 La revue de l'ADTS publie plusieurs articles à ce sujet en 1984, dans ses numéros 32, 33 et 34, d'où sont tirées ces informations.

l'ensemble »[36].

La FFDSB s'est elle montrée attachée maintien du centre départemental comme unité de base du réseau, même s'il doit s'intégrer dans une structure fédérative. Le fractionnement doit rester sous la responsabilité de la transfusion.

> *« Quelle que soit l'organisation future [...] les donneurs [...] demandent de rejeter toute réforme qui faisant trop la place à des technocrates de la transfusion, risquerait de la déshumaniser. Nous ne comprendrions pas une concentration de moyens qui permettrait de traiter des volumes si importants que l'OMS attire l'attention sur les risques encourus et qui viderait de leur sens les centres régionaux dont les responsables démotivés ne sauraient plus transmettre le dynamisme nécessaire à notre action et à la mobilisation des donneurs »*[37].

En mai 1984, la composition de la CCTS est légèrement modifiée, l'effectif étant resserré (il passe de 44 à 35 membres). Le réseau transfusionnel est le plus affecté par cette réduction : il ne comporte plus que 13 représentants au lieu de 20[38]. S'agissant des personnes nommées, on observe peu de changements : le Pr Ducos (Toulouse, président de la SNTS) en conserve la présidence. Y siègent notamment le Pr Goudemand (Lille), le Pr Streiff (Nancy), tous deux vice-présidents de la SNTS, le Dr Mayer (Strasbourg, nouvellement nommée), les Drs Chassaigne (Tours, président de l'ADTS), Genetet (Rennes), Saint-Paul (Versailles)[39].

L'ÉTÉ DES CONGRÈS

Les premiers dépistages viraux, et leurs interprétations

Mi juillet, le MMWR rapporte que les premiers dépistages sur des personnes asymptomatiques montrent que le signe d'une exposition au virus est communément observé chez certaines populations à risques, beaucoup plus que la maladie elle-même[40]. Une note éditoriale commente

> *« Si le SIDA suit le modèle de nombreuses maladies infectieuses, on peut s'attendre à ce que la réponse de l'hôte à l'infection varie de subclinique à sévère ».*

---

36 Compte rendu de l'assemblée générale de l'ADTS du 21 novembre 1984 (Gazette de la Transfusion n°35-36, 12/84-01/85)

37 Compte-rendu du congrès national de la FFDSB de mai 1984 (Gazette de la Transfusion n°34, 09/84)

38 3 centres de fractionnement (hors CNTS) au lieu de 4, 3 CTS de ville comportant un CHR au lieu de 5, 6 autres CTS et PTS au lieu de 10.

39 les directeurs des centres de fractionnement de Lyon (Dr Chataing) et de Bordeaux (Pr Moulinier) quittent la CCTS, ainsi que le Dr Noël (Chambéry), le Pr Jaulmes (Broussais) et le Dr Reviron (Saint-Louis).

40 65% de 215 homosexuels inscrits à une consultation antivénérienne à San Francisco, 18% de 44 homosexuels inscrits à ce type de consultation à Paris, 58% de 86 toxicomanes new yorkais, et 18 hémophiles traités par concentrés sur 25 (72%) ont des anticorps contre le LAV/HTLV-III.

Un état de maladie modéré a été suggéré par l'existence de lymphadénopathies et d'anomalies immunologiques dans les groupes à risque. Les premiers dépistages sur des échantillons réduits *« suggèrent que le spectre des réponses à l'infection au LAV/HTLV-III peut être large »*. Le CDC note que la signification de la séropositivité pour un individu est encore peu claire (les tests peuvent détecter des faux positifs[41]) ; elle indique sans outre une infection passée par le virus, mais on ne sait pas si la personne est immunisée ou encore infectée au moment du test. *« Le pronostic des séropositifs en bonne santé reste incertain, la période d'incubation du SIDA clinique allant de 1 à 5 ans »* (MMWR 13/07/1984).

Les résultats d'un dépistage d'anti-LAV[42] sur des échantillons du CDC sont publiés : 41% des malades du SIDA, 72% des patients atteints de lymphadénopathie, 24% d'homosexuels en bonne santé présentent des anticorps anti-LAV ; ce n'est le cas d'aucun des membres des groupes de contrôle.

> *« Comme nous avons trouvé ces anticorps chez des homosexuels apparemment normaux, ces résultats doivent être interprétés avec précautions. Par exemple, dans le cas de la leucémie ATL [due au HTLV-I], il y a une claire relation étiologique entre l'HTLV et la maladie. Dans les zones d'endémies, même si près de 25% de la population a des anticorps contre le HTLV-I, seul une fraction mineure développe l'ATL. Ainsi, comme pour l'ATL au Japon, des cofacteurs qui s'ajoutent au virus peuvent être impliqués dans le déclenchement du SIDA » (Kalyanaraman & al., 1984 ; dont Montagnier et Chermann[43]).*

L'équipe française et des membres du CDC rapportent également qu'ils ont mis en évidence le LAV et des anti-LAV chez une patiente ayant développé un SIDA après transfusion et chez l'un des donneurs, appartenant à un groupe à risques, qui s'est ensuite avéré atteint du SIDA.

> *« Ces résultats suggèrent que le LAV est l'agent étiologique du SIDA ». (Feorino & al., 1984 [juillet]).*

Par ailleurs, la polémique relative à la similarité des virus HTLV-III et LAV, à l'antériorité respective des équipes américaines et françaises dans sa découverte s'il s'avérait identique, et aux conséquences en matière de dépôt de brevet se développe. Alors que les autorités américaines viennent de sélectionner cinq entreprises qui assureront le développement et la commercialisation d'un test à partir des souches d'HTLV-III des NIH, Genetic Systems, le partenaire américain de l'Institut Pasteur réclame l'antériorité pour le brevet de dépistage du SIDA. Une demande de brevet pour un test anti-LAV a en effet été déposée en septembre 1983. Comme le note *Nature* (19/07/84), *« les enjeux sont importants : le marché mondial*

---

41 Le dépistage par Elisa donne des résultats supérieurs à ceux effectués par RIPA, méthode plus sensible

42 et plus précisément de la protéine p25 du LAV, par la méthode RIPA, plus sensible que l'Elisa.

43 F. Barré-Sinoussi et Curran, Francis et Jaffe sont cosignataires de l'article.

d'un test de dépistage du SIDA est estimé à plus de 100 millions de dollars par an ». Le Pr Gallo met notamment en avant la fréquence supérieure du HTLV-III sur les malades du SIDA. Dans une réponse, le Pr Montagnier précise des éléments de chronologie, explique pourquoi on observe plus rarement le LAV que le HTLV-III chez les malades du SIDA et précise :

> « *De plus, la présence d'anticorps contre des antigènes du LAV ou du HTLV-III ne peut être considérée en soi comme un signe de SIDA ou de pré-SIDA, car nombre d'homosexuels ou d'hémophiles, ainsi que de porteurs asymptomatiques, ont ces anticorps. Bien que la période d'incubation de la maladie soit longue, il faut supposer que comme dans d'autres maladies virales, l'agent du SIDA ne va pas déclencher chez toutes les personnes infectées un désordre pathologique grave. La signification des anticorps [...] reste à déterminer, et c'est l'un des vrais objectifs de la recherche sur le SIDA* » *(Montagnier, 1984 [août]).*

Fin août, *Science* publie l'article d'un chercheur californien, J. Levy, qui a identifié un nouveau rétrovirus chez des malades du SIDA. Des anticorps contre ce virus, qu'il baptise ARV (AIDS associated retrovirus), sont détectés chez tous les maladies du SIDA et chez 88% d'un échantillon d'homosexuels (Levy & al., 1984a ; article soumis en mai 1984).

Transfuseurs et hémophiles face aux risques de la transfusion : les congrès de Munich et de Rio

Les hémophiles : état des pratiques thérapeutiques et nouvelles données

Fin juin, les résultats d'une enquête suggérée par le Pr Larrieu et visant à établir la situation des hémophiles européens au regard du SIDA sont publiés ; en effet, « *la plupart des données [sont] d'origine nord-américaine, et peu de cas [ont] été rapportés en Europe alors que les concentrés préparés avec du sang américain sont largement employés* ». 135 centres de traitement de l'hémophilie européens, concernant plus de 13 000 patients traités avec des produits sanguins (soit environ 65% de la population hémophile) ont répondu. 8 cas de SIDA, dont un hémophile B sont identifiés. Avec 3 cas déjà publiés, l'incidence du SIDA s'établit en Europe à 11 pour 13 000[44]. 86 patients présentent une lymphadénopathie[45]. Sur 135 centres, 40 ont modifié leur approche thérapeutique : en particulier, 7 ont interrompu et 23 réduit l'usage de concentrés américains, 26 ont augmenté l'utilisation de cryoprécipités, 5 ont supprimé les opérations facultatives, 4 ont stoppé la prophylaxie et 4 ont augmenté le recours aux concentrés chauffés.

---

[44] Soit 5 cas en Espagne, deux en Grande Bretagne, et un en France, au Portugal, en Autriche et en RFA. Dans ce dernier cas, l'hémophile était aussi homosexuel et toxicomane.

[45] dont 70 sont suivis par un même centre espagnol.

« Une forte proportion de médecins d'hémophiles dans certains pays (Pays Bas, Suède) ont modifié leur pratique mais dans l'ensemble environ les deux tiers n'ont rien changé. [...] Aucune relation entre les désordres liés au SIDA et la transfusion de produits sanguins importés n'a pu être établie.[...] Il est remarquable qu'aucun cas de SIDA définitivement lié à la transfusion de dérivés sanguins n'ait été signalé en Allemagne (y compris au centre de Bonn) où de grandes quantités de concentrés américains sont utilisées depuis des années, alors que le malade portugais a apparemment été traité avec des cryoprécipités et du PFC. En conséquence, le rôle des concentrés américains dans les cas de SIDA chez les hémophiles européens doit être considéré comme non prouvé. [...] Seuls 7 centres ont cessé de les employer. Au regard de l'immense bénéfice que les hémophiles ont tiré de leur traitement, les médecins sont naturellement réticents à abandonner ces produits, avec leurs dangers hypothétiques, en l'absence d'autres concentrés ayant fait la preuve d'une meilleure sécurité » (Bloom, 1984).

En Écosse, 43% des hémophiles traités avec des concentrés locaux issus de plasma de donneurs bénévoles, issus d'une population où aucun cas de SIDA n'a été déclaré présentent des anomalies immunologiques (et 73% des élévations des ALT) :

« Il est peu probable que [ces anomalies] soient dues à la présence d'un virus du SIDA dans les produits sanguins, mais plutôt soit à un composant non identifié des concentrés ou à un effet non spécifique des protéines transfusées [...] Certains patients paraissent plus sensibles que d'autres à ces anomalies, et ce qui détermine la réponse individuelle à la transfusion reste inconnu. De plus, la relation entre ces anomalies et l'éventuel déclenchement d'un SIDA demeure inconnue » (Carr & al., 1984).

Une correspondance signale que sur un échantillon de 22 hémophiles danois en bonne santé, on a retrouvé des anticorps contre le LAV chez 64% d'entre eux, y compris chez un hémophile B.

« S'il est n'est pas certain que la présence d'anticorps accroît le risque de SIDA, la plupart des malades du SIDA ont de tels anticorps, et ces anticorps ne sont clairement pas protecteurs [...] Les médecins d'hémophiles devraient considérer d'autres méthodes thérapeutiques que les concentrés pour les patients n'en ayant pas encore utilisé. [...] En attendant la mise en place de dépistages ou de méthodes d'inactivation des dérivés, les concentrés commerciaux devraient être considérés comme probablement contaminés » (Melbye & al., 1984a [juillet], dont Montagnier et Chermann).

En juin 1984, la société Genentech annonce lors d'un congrès à Toronto avoir réussi à isoler et à cloner le gène du facteur VIII, étape fondamentale qui rend possible d'envisager la production du facteur VIII par génie génétique. Elle signera en octobre un contrat de licence avec la société Cutter. En juillet, deux autres sociétés, Chiron et Genetics Institute, parviennent au

même résultat. La lettre professionnelle IB/PN, après avoir précisé que le marché mondial du facteur VIII est estimé à 250 millions de dollars par an, rapporte que les essais cliniques du facteur VIII issu du génie génétique pourraient commencer dans deux ans (07/84).

La transfusion sanguine et le congrès de Munich

Un nouveau cas de transmission du SIDA par transfusion sanguine est signalé par une équipe new-yorkaise en juin. Le patient, hospitalisé en chirurgie cardiaque en juin 1981, a été hospitalisé avec une pneumocystose en juillet 1982, et la transfusion est le seul facteur de risque. Il est mort en mai 1983 (Gordon & al., 1984)[46].

S'agissant de l'hépatite, une correspondance britannique signale que des porteurs d'HBsAg ne sont pas détectés par le dépistage de l'anti-HBc ; si la suggestion de Chataing et Ducos, dans le forum de Vox Sanguinis (Aach & al., 1983), de n'appliquer que ce dernier test avait été appliquée, 5 et probablement 8 donneurs contaminants sur 114 n'auraient pas été identifiés (Barbara & al., 1984 [février]). Ces derniers répliquent que le dépistage de l'anti-HBc est en tout état de cause plus fiable. Ayant testé 446 000 dons du sang depuis janvier 1979, ils ont détecté 11 porteurs de l'HBsAg seul[47], 598 porteurs de l'HBsAg et de l'anti-HBc et 2 561 porteurs de l'anti-HBc seul (2,37%).

> *« Le dépistage du seul HBsAg n'aurait exclu que 609 donneurs dangereux, le dépistage de l'anti-HBc seul en aurait exclu 3 165, et seuls 11 ne l'auraient pas été » (Smilovici & al., 1984 ; dont Ducos [mai]).*

À Lyon, l'étude sur l'impact d'une recherche des transaminases sur les hépatites post-transfusionnelles est achevée[48]. 7% des patients de chirurgie cardiaque recevant des dérivés issus de dons non testés font une hépatite non-A non-B post-transfusionnelle, contre 1% de ceux ayant reçu des produits issus de dons testés.

Fin juillet 1984 se tient le congrès de la Société internationale de transfusion sanguine à Munich. Sur 18 séances plénières, deux sont consacrées à l'hépatite, aucune au SIDA. Quant aux 38 symposia, 3 sont consacrés à l'hépatite, dont un à l'inactivation des virus de l'hépatite dans les dérivés sanguins, et un est consacré au SIDA. Enfin, sur les 20 sessions de présentation de posters, une est consacrée à l'hépatite, et une aux *« anticorps monoclonaux, SIDA et CMV »*.

10 communications traitent de l'inactivation des virus de l'hépatite, dont 5 du chauffage : une

---

46 Selon Grmek (1990), cet article fut refusé par plusieurs revues.

47 *« 4 provenait du même lieu de collecte, une prison. Les prisonniers, comme les drogués, sont une population à haut risque »*. Le tableau présentant les résultats comporte une colonne spéciale pour 59 anciens drogués, dont seuls 5 ne sont porteurs d'aucun marqueur de l'hépatite B.

48 Elle s'est déroulée de juin 1982 à février 1983 (Saint-Paul & Chataing, 1986)

équipe écossaise rend compte d'un essai de chauffage de facteur VIII et IX, avec des rendements respectifs de 77% et 60%. *« Pour être adaptée, une méthode de chauffage doit à la fois éliminer les virus et offrir un bon rendement afin de permettre le maintien de l'autosuffisance »* (McLeod & al., 1984). Une équipe de Behring décrit son processus de production de facteur VIII chauffé, et indique que les tests sur les chimpanzés et le *« suivi de ces concentrés sur jusqu'à 5 ans [ont] montré qu'il ne transmettaient pas l'hépatite B aux patients »* (Heimburger & al., 1984). Une équipe de Cutter présente son concentré de facteur VIII chauffé, qui a été testé sur une série de virus[49] (Neumann, 1984) ; une équipe d'Immuno présente un procédé d'inactivation par la vapeur, qui ne rend pas nécessaire l'ajout de stabilisants (Dorner & al., 1984)[50]. Enfin, une équipe liée à Hyland signale :

> *« des essais cliniques récemment effectués en Europe impliquent que les hémophiles traités avec des concentrés chauffés en tirent un bénéfice. Ces études suggèrent que le traitement par la chaleur des facteurs de coagulation a le potentiel de réduire et peut-être d'éliminer le risque de transmission de l'hépatite dans ces produits » (Hollinger & al., 1984a).*

Les autres communications traitent de méthodes d'inactivation par des méthodes chimiques, par l'irradiation ou par l'ajout d'immunoglobulines. Stephan & al. (1984 ; dont Prince) indiquent ainsi que la β-propiolactone et les UV inactivent les virus des hépatites B et non-A non-B, ainsi que des rétrovirus animaux.

Sur le SIDA, 3 communications rendent compte du statut immunologique d'échantillons d'hémophiles. Une équipe du Connecticut a observé des anomalies chez des hémophiles traités avec des concentrés, mais sans relation avec l'origine, commerciale ou bénévole, ni le volume injecté (Morse & al., 1984). Une équipe finlandaise constate que des hémophiles traités avec des cryoprécipités issus de petits pools de donneurs bénévoles ne présentent pas d'anomalies.

> *« Les anomalies [observés dans la littérature] ne sont pas une caractéristique des hémophiles en général. Si nous supposons qu'elles ne sont pas dues à l'agent du SIDA, nous devons faire l'hypothèse qu'elles sont provoquées par une propriété inconnue des concentrés issus de grand pools » (Rasi & al., 1984).*

Enfin, une équipe du CTS de Lille rapporte n'avoir observé aucune anomalie chez 138 hémophiles traités avec des produits issus de donneurs bénévoles.

> *« Ces résultats contrastent avec ceux rapportant des anomalies chez les hémophiles traités principalement avec des produits commerciaux américains et confirment la faible incidence de ces perturbations chez les patients recevant des pro-*

---

49 Le résumé en fournit la liste, où ne figurent ni le virus de l'hépatite B, ni l'agent de l'hépatite non-A non-B.

50 Le résumé ne précise pas quels sont les virus inactivés.

duits préparés à partir de dons bénévoles issus d'une population demeurée exempte du SIDA jusqu'à présent » (Huart & al., 1984b).

S'agissant des transfusions, une équipe californienne rapporte le cas d'un donneur en bonne santé apparente au moment du don, dont les globules rouges et les plaquettes ont été injectées à deux patients en bonne santé. Un SIDA ayant été diagnostiqué chez le donneur deux mois après le don, le suivi prospectif des deux receveurs a permis d'identifier l'apparition rapide d'anomalies immunocellulaires, l'un des patients développant finalement un SIDA (Goldfinger & al., 1984)[51].

Quant à l'hépatite, un point effectué par Alter en séance plénière indique qu'aucun progrès n'a été réalisé dans la recherche de marqueurs spécifiques de l'hépatite non-A non-B. S'agissant de marqueurs non spécifiques (ALT, anti-HBc), une étude non randomisée des NIH n'a pas mis en lumière un impact de l'exclusion des donneurs à ALT élevée sur la réduction de l'hépatite. L'étude de 116 donneurs ayant des ALT élevées a montré que 60% de ces anomalies étaient dues à des causes autres que l'hépatite non-A non-B (obésité dans 24% des cas, alcool dans 14%). Il apparaît que l'on ne disposera pas de tests directs ; mais des études prospectives randomisées et contrôlées sont donc nécessaires pour évaluer les tests indirects.

« On peut cependant espérer que des méthodes d'inactivation virale ne détruisant pas les cellules ou les facteurs de coagulation seront disponibles et permettront d'éviter le besoin de tests spécifiques » (Alter, 1984).

Une équipe espagnole signale que dans un service de chirurgie cardiaque, 61% des receveurs de sang exclusivement anti-HBc+ on fait une hépatite non-A non-B contre 8% pour ceux ayant reçu du sang sans marqueur de l'hépatite B.

« Les donneurs porteurs du seul anti-HBc ont un fort risque de transmettre l'hépatite non-A non-B. [Dans ce service] l'exclusion de ces donneurs aurait entraîné une réduction de 30% de l'hépatite NANB[52]. Cependant, le dépistage de l'anti-HBc a échoué à détecter la majorité des porteurs potentiels de cette hépatite » (Hernandez & al., 1984).

Le CTS de Rennes a identifié sur un échantillon de 556 donneurs 7,4% d'élévation des ALT et 4% de porteurs d'anti-HBc (1,25% de porteurs du seul anti-HBc) (Durand & al., 1984).

Le Pr Soulier présente les travaux effectués au CNTS sur un test de dépistage de la malaria à partir d'anticorps monoclonaux (Soulier, 1984d ; Prou & al., 1984), qui peut permettre de

---

51 Le CDC et l'équipe française sont d'ailleurs parvenus à isoler le LAV dans les sérums du donneur et du receveur (Feorino & al., 1984 ; cf supra).

52 Sur 253 patients suivis, 11 receveurs de sang négatif sur 138, 8 receveurs de sang anti-HBc+ et anti-HBs+ sur 70 et 8 receveurs de sang anti-HBc+ et antiHBs- sur 13 et aucun des 17 non transfusés ont eu une hépatite.

récupérer les globules rouges de donneurs présentant des anticorps contre le parasite mais aucune parasitémie. Il expose aussi les risques de transmission d'un nouveau virus, le SPLV.[53] Le CTS de Lille rend compte de la production d'albumine par un procédé de chromatographie très largement automatisé (Martinache & al., 1984).

Rendant compte du congrès de Munich, la lettre professionnelle IB/PN d'août indique :

> *« les producteurs de concentrés de facteur VIII chauffés ont présenté des communications et fourni de nouvelles informations sur leurs produits et leurs processus de production qui présenteraient une sécurité améliorée pour l'hépatite et d'autres virus ».*

Le congrès de la Fédération mondiale de l'hémophilie à Rio

Du 24 au 28 août se tient à Rio le congrès de la WFH, alors que le président de la l'association brésilienne des hémophiles vient de mourir du SIDA. 247 communications y sont présentées. 33 d'entre elles sont relatives au SIDA ou à des manifestations qui peuvent lui être associées (dysfonctionnements immunitaires), et 21 présentent des méthodes d'inactivation virale des dérivés sanguins thérapeutiques.

Divers comités de la WFH rendent compte de leurs travaux. S'agissant des dérivés thérapeutiques, la situation paraît insatisfaisante dans de nombreux pays. *« L'offre mondiale de produits ne dépasse pas 20% des besoins, alors que l'industrie du fractionnement a des capacités inemployées et a saturé le marché international. La croissance serait possible si des fonds étaient disponibles pour acheter les produits »*. Parmi les mesures préconisées, la WHF recommande l'identification et le soutien d'un leadership dynamique dans les organisations transfusionnelles (Britten & al., 1984).

Le SIDA fait l'objet d'une communication de B. Evatt, du CDC, qui fait le point de la situation[54]. Selon le compte-rendu qu'en feront deux médecins d'hémophiles de Rennes[55], il considère que le HTLV-III/LAV est peu infectieux en lui-même ; le virus trouverait une expression sévère lorsqu'il rencontre un terrain immunoperturbé, induisant alors une immunodépression irréversible. Evatt indique que 76% des hémophiles sévères testés présentent des anticorps.

Un médecin canadien constate que la majorité des hémophiles présente des anomalies immunitaires suggérant des dysfonctionnements de leur immunité cellulaire.

---

53 pour Serum parvovirus like virus, ou parvovirus B19. 25% des donneurs et 52% des hémophiles ont des anticorps contre ce virus.

54 Le recueil d'abstracts du congrès ne précise pas le contenu de son intervention.

55 Dans la *Gazette de la Transfusion* n°35-36, janvier 1985 (Berthier & Pommereuil, 1985). Ce compte rendu est consacré à deux thèmes : hémophilie et SIDA, et facteur VIII issu du génie génétique.

« Ces [anomalies] sont en partie similaires et en partie distinctes de celles observées dans le SIDA. Avant l'identification du SIDA, il n'y avait que peu de preuves cliniques de problèmes immunitaires chez les hémophiles. Les anomalies biologiques récemment observées chez les hémophiles asymptomatiques peuvent être associées à une exposition chronique à une grande variété d'antigènes. »

L'immunité cellulaire étant un processus complexe, la compréhension de ces anomalies réclame des études sérieuses sur les populations et les fonctions des lymphocytes T (Tsoukas, 1984).

Le Dr Aledort rappelle que la thérapie transfusionnelle a toujours comporté des risques pour les hémophiles, qui peuvent maintenant bénéficier d'une vie normale.

« La survenue du SIDA a ajouté un autre risque [à ceux] que l'hémophile prend en se traitant. On commence seulement à mesurer le poids psychologique de ce risque. L'anxiété relative aux contacts familiaux et aux rapports sexuels est immense. Cependant, l'analyse des données montre qu'en dépit du risque de transmission d'hépatite, de maladie du foie, et maintenant du SIDA, le bénéfice de la thérapie, en termes de survie, d'hémorragie, de qualité de vie excèdent de beaucoup les risques des troubles liés à la transfusions » (Aledort, 1984b).

Une équipe de médecins français rend compte des effets du traitement prophylactique comparé au traitement à la demande : *« le statut orthopédique et l'insertion sociale sont améliorées par la prophylaxie. Les lymphadénopathies, hépatomégalies et splénomégalies ne sont pas plus fréquentes. »* Le résumé signale qu'un hémophile B traité à la demande souffre du SIDA.

« Selon notre expérience, les désordres immunologiques et les taux d'hépatite sont les mêmes quels que soit le mode de traitement transfusionnel. Nous n'avons donc pas prévu de modifier notre programme de traitement prophylactique pour 1984 » (Gazengel & al., 1984b).

Une quinzaine de communications rapportent des cas d'anomalies immunologiques chez les hémophiles. À Milan, le Pr Carnelli a observé des ratios T4/T8 inversés chez 41% de 39 jeunes hémophiles, taux qui s'est accru en un an. *« [...] nous ne considérons pas que le ratio T4/T8 inversé est un pré-SIDA »* mais il est nécessaire de suivre soigneusement ces patients (Carnelli & al., 1984). À Oxford, ces anomalies sont observées chez 31% à 46% des hémophiles étudiés. *« Il n'y a pas de preuve que le traitement avec des concentrés [nationaux] empêche ces anomalies »* (Lee & al., 1984). Des médecins d'hémophiles français décrivent le cas de l'hémophile B atteint du SIDA (Gazengel & al., 1984c ; dont Chermann). Les auteurs concluent :

« les concentrés de facteur IX sont une source possible de transmission de "l'agent du SIDA" chez ce patient. Le rôle étiologique de deux virus T4 lymphotropiques (LAV et HBV) est suggéré ».

L'hépatite fait l'objet de 9 communications. Une étude britannique sur des hémophiles traités pour la première fois fait apparaître un risque d'hépatite non-A non-B de près de 100%, que les produits utilisés soient importés ou locaux, les premiers entraînant cependant des hépatites plus durables et évoluant davantage vers la chronicité (Kernoff & al., 1984).

S'agissant de l'inactivation virale des produits thérapeutiques, plusieurs articles rendent notamment compte des résultats obtenus avec les produits chauffés Behring : sur 22 hémophiles traités pendant 4 ans avec du facteur VIII chauffé, aucun cas d'hépatite clinique et de séroconversion à l'HBV n'a été observé (Köhler & al., 1984) ; sur 73 patients suivis par une étude multicentrique, on n'observe aucune transmission de l'hépatite B et deux élévations des transaminases sans doutes dues à une hépatite non-A non-B (Multicenter Study Group, 1984). Les enzymes hépatiques de 5 patients traités avec du facteur IX chauffé sont demeurées normales (Auerswald & al., 1984). Des tests in vitro menés par Behring montrent que le chauffage inactive d'autres virus (EBV, CMV, etc.), parmi lesquels un rétrovirus (RSV) (Mauler & al., 1984). Selon Cutter, sa méthode de chauffage (68°C pendant 72 h.) entraîne une *« inactivation virale significative »* ; en particulier, aucun signe d'hépatite non-A non-B n'a été observé sur le chimpanzé test. *« Le processus de chauffage apparaît produire des concentrés effectivement plus sûrs »* (Mozen & al., 1984). Immuno présente sa méthode de chauffage à la vapeur, sans stabilisant[56] (Anderle & al., 1984). L'équipe liée à Hyland signale que les résultats préliminaires d'études cliniques en cours en Europe montrent que le taux d'attaque et la gravité des hépatites non-A non-B sont réduits par l'emploi de concentrés chauffés à l'état lyophilisé pendant plus de 10 heures (Kingdon & al., 1984). D'autres équipes présentent des méthodes alternatives ou complémentaires au chauffage. Biotest poursuit ainsi ses expérimentations avec la β-propiolactone et les UV, Revlon ajoute des immunoglobulines spécifiques en complément du chauffage, la Croix-Rouge américaine ajoute du citrate, sans succès (Kosow & al., 1984). Sur les 21 résumés de communication traitant de l'inactivation virale, seuls deux font mention, de façon marginale, du SIDA.

Le comité médical de la WFH adopte la résolution suivante :

> *« Le comité médical affirme de nouveau la recommandation présentée à l'assemblée de Stockholm, à savoir qu'il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve suffisante pour recommander un quelconque changement dans le traitement des hémophiles. De ce fait, le traitement actuel de l'hémophilie doit continuer avec les produits sanguins disponibles quels qu'ils soient, en fonction de la décision de chaque médecin. Le comité médical ajoute en outre qu'il existe un besoin crucial d'information sur les résultats des différentes méthodes d'inactivation virale des*

---

[56] par rapport aux méthodes de chauffage à sec, le chauffage à la vapeur ne nécessite pas l'emploi de stabilisant, ce qui *« accroît l'efficacité de la méthode parce que la plupart des stabilisants qui stabilisent les protéines sont aussi très efficaces pour protéger les virus »*.

dérivés sanguins quant au développement du SIDA, de l'hépatite non-A non-B et à l'apparition d'effets secondaires » (L'Hémophile, 10/84)[57].

Le comité propose également la création d'un sous-comité pour envisager une étude sur les paramètres sérologiques chez les hémophiles n'ayant jamais reçu aucun traitement[58].

En août, la lettre professionnelle IB/PN signale que le projet de l'Institut fédéral de la santé allemand, qui avait annoncé en juin son intention d'accroître ses exigences en matière d'étiquetage des concentrés de facteur VIII[59] et d'imposer le dépistage, à partir de janvier 1985, de l'anti-HBc, des transaminases et de l'anti-HTLV-III sur chaque lot de plasma, suscite de vives réactions dans l'industrie du plasma et la Croix-Rouge allemande, dont les représentants annoncent craindre de ne pouvoir poursuivre la production de concentrés de facteur VIII dans de telles conditions[60].

En Italie, 49% des hémophiles présentent un ratio T4/T8 dégradé, mais aucun cas de SIDA n'a été identifié en dépit de l'usage intensif des concentrés américains

« Ces résultats soutiennent l'hypothèse que la charge protéinique peut être un facteur pathogène important dans les anomalies immunocellulaires des hémophiles » (Mannucci & al., 1984)

Une équipe du CDC effectue une recherche d'anti-LAV sur des sérums d'hémophiles. Ils en détectent chez 72% des hémophiles A en bonne santé, et 33% des hémophiles atteints du SIDA. *« La prévalence du LAV chez les hémophiles sans symptôme clinique est supérieure à celle observée chez les homosexuels et comparable à celle des patients avec lymphadénopathie. »* Mais le statut immunologique des hémophiles séropositifs ne se distingue pas de celui des séronégatifs[61] ; en revanche, ils ont reçu des volumes de facteur VIII nettement supérieurs *« Ces résultats sérologiques [indiquent] un haut risque d'exposition au LAV pour les utilisateurs intensifs de concentrés de facteur VIII [...] »* (Ramsey & al., 1984 [août])

Une note d'information diffusée par la NHF en septembre répond aux questions relatives au SIDA. Elle indique que le LAV/HTLV-III est le meilleur candidat comme agent causal du

---

57 Selon le compte-rendu de médecins de Rennes, *« les recommandations proposées par le comité médical ne remettent pas en cause le principe même du traitement substitutif de l'hémophile, mais ses modalités. Il est préconisé d'utiliser, dans la mesure du possible, des cryoprécipités lyophilisés ou mieux congelés. Au cours de la dernière année aux USA, l'utilisation de cryocongelé a progressé de 30% au détriment des concentrés ; quant aux produits chauffés, selon les conclusions de Mannucci, si leur efficacité apparaît totale dans l'inactivation du virus HB, elle est plus partielle pour les virus NANB et reste à démontrer en ce qui concerne les rétrovirus »* (Berthier & Pommereuil, 1985)

58 Le Dr Allain est membre de ce sous-comité, présidé par le Dr Levine.

59 pays d'origine du plasma, taille du pool, nombre de donneurs du pool

60 Selon Krever (1997), certains producteurs de concentrés, dont Behring et Immuno, ont demandé en juin puis en août à l'Institut d'imposer le recours à un procédé d'inactivation virale des facteurs de coagulation.

61 Le ratio T4/T8 moyen est inférieur à 1 dans les deux cas.

SIDA aux yeux de la plupart des experts américains.

« Les anticorps anti-HTLV-III indiquent-ils qu'une personne a le SIDA ? Non. De nombreux hémophiles ont été exposés au virus sans développer aucun signe du SIDA. Ces personnes pourraient, en fait, être désormais immunisées, mais des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si c'est le cas.

Que montrent les dépistages de l'HTLV-III chez les hémophiles ? La majorité des hémophiles ont développé un anticorps contre le HTLV-III, indiquant qu'ils ont été exposés à l'agent et ont développé une réponse immunitaire. Cela indique qu'en général le HTLV-III ne produit pas ou très peu de symptômes cliniques et ne provoque que rarement un SIDA. C'est une situation similaire à celle du virus de l'hépatite : la plupart des hémophiles ont l'anticorps, mais la maladie grave (comme la cirrhose) se développe rarement.

Y-a-il un risque supérieur de développer un SIDA avec des concentrés plutôt qu'avec des cryoprécipités ou du PFC ? C'est la question la plus fréquente. Jusqu'à présent, il n'y a pas de preuve particulière qu'il y a un plus grand risque avec les concentrés. Si la plupart des hémophiles qui ont eu le SIDA étaient traités avec des concentrés, le nombre d'hémophiles majeurs traités exclusivement avec d'autres produits est si faible que ce résultat est lié aux conditions d'utilisation. [...] Bien qu'il n'y ait pas de preuve que cela réduise le risque, l'exposition à un plus faible nombre de donneurs suggère qu'il est prudent d'éviter les concentrés chez les patients de moins de 4 ans, les hémophiles nouvellement identifiés et les hémophiles légers.

Les hémophiles devraient-ils changer ou interrompre leur traitement ? Il est fortement recommandé aux hémophiles de ne pas éviter le traitement s'il est médicalement recommandé. Il n'y a actuellement aucune preuve justifiant un changement. De toutes façons, ne modifiez pas votre traitement par vous-même. Si le traitement précoce n'est pas effectué, des complications surviendront qui peuvent conduire à des hémorragies articulaires (crippling) et dangereuses : ces complications rendront nécessaires un usage accru de produits.

Les concentrés chauffés offrent-ils une protection contre le SIDA ? On ne sait pas si le chauffage des concentrés a un quelconque effet sur leur potentiel de transmission du SIDA. Il apparaît que si certains virus sont sensibles à la chaleur, d'autres non. Des études complémentaires sont nécessaires avant que l'on puisse savoir quels virus sont inactivés par les procédés actuellement utilisés. Il n'y a pour l'instant aucune preuve que le HTLV-III est ou n'est pas tué par les procédés utilisés pour traiter les concentrés.

Les maladies doivent-ils être mis sous prophylaxie à long terme? La plupart des médecins ne recommandent pas le traitement prophylactique. Il peut être utilisé pour de courtes périodes, lorsque le traitement d'épisodes hémorragiques répétés conduirait à une consommation supérieure. » (NHF, 1984a).

En Grande Bretagne, 34% d'un échantillon de 184 hémophiles traités avec des produits poolés ont des anticorps anti-HTLV-III :

> *« La probabilité que l'infection résulte des produits importés plutôt que du facteur VIII [local] est renforcée par la non détection de l'anticorps chez 1 000 donneurs bénévoles du centre de transfusion Londres Nord. Ces résultats sont aussi rassurants sur le faible risque actuel de contracter une infection HTLV-III ou un SIDA par transfusion sanguine en Grande Bretagne ». (Cheingsong-Popov & al., 1984)*

La situation en France

La transfusion sanguine

Le BEH signale que la France compte au 15 juillet 180 cas de SIDA, dont 121 homosexuels et aucun toxicomane. Près d'un quart des malades sont d'origine africaine ou haïtienne.

> *« Pour 4 cas, l'origine de la contamination pourrait être liée à la transfusion de sang ou de produits de substitution. Il s'agit de 2 hémophiles, d'un patient ayant subi une transfusion à Haïti et en Martinique et d'une patiente transfusée en région parisienne ».*

Les deux transfusés n'ont aucun autre facteur expliquant la maladie[62].

Deux éditoriaux du Pr Soulier revient sur le problème du SIDA. S'agissant des hémophiles, il indique notamment :

> *« le risque de transmission de nombreux virus devrait limiter le traitement prophylactique, ou pourrait nécessiter le recours à des fractions chauffées. Cependant, si de tels produits sont maintenant disponibles, on ne sait pas encore si tous les virus sont inactivés et si le chauffage n'entraîne pas un risque d'immunogénicité. De plus, le rendement en facteur VIII est réduit par le chauffage, ce qui en augmente le coût de la nouvelle fraction. »*

S'agissant de la transfusion normale, il rappelle que les cas de SIDA sont peu nombreux (1 cas pour un million) et que les donneurs bénévoles présentent moins de risques, ainsi qu'on le sait pour l'hépatite non-A non-B (Soulier, 1984b).

Rendant compte de la conférence de l'ARC de mai, et des présentations faites sur le SIDA, il note que selon Chermann, de l'équipe française, l'infection par le rétrovirus ne conduirait pas nécessairement au SIDA, des stimulations antigéniques répétées étant nécessaires pour provoquer une destruction générale des lymphocytes. Ces stimulations seraient de nature protéique et/ou virale (cas des hémophiles) ou provoquées par des germes variés (homosexuels,

---

62 La patiente parisienne a subi en novembre 1981 des transfusions très importantes (51 PFC, 20 concentrés globulaires, 5 sangs totaux). Elle est décédée fin janvier 1984. Le CTS de Bobigny lance une enquête pour retrouver les donneurs à l'origine des produits qui lui ont été transfusés (Mercadier & al., 1986)

drogués). Il conclut en espérant que les centres de transfusion disposent bientôt d'un test de dépistage du LAV ou de l'HTLV-III, *« afin de se faire une opinion sur leur rôle dans l'étiologie du SIDA. S'ils s'avèrent fiables, la détection de tels anticorps pourrait être faite sur une large échelle, pourvu qu'elle ne soit pas trop coûteuse »* (Soulier, 1984c).

En France, des médecins ont recherché l'anti-HTLV-III chez des malades, dans des groupes à risques et sur des groupes de contrôle[63]. L'un de ces derniers est constitué de 126 patients hospitalisés, pour maladie ou chirurgie. Les auteurs y découvrent 3 porteurs de l'anticorps fortement positifs :

> *« ces trois hommes non homosexuels ont été intensivement transfusés dans les semaines ou les mois précédant, et pour l'un d'entre eux des sérums [prélevés] avant transfusion ont été testés négatifs à plusieurs reprises. ».*

Ils considèrent que leur méthode de dépistage

> *« pourrait être d'un grand intérêt pour les banques de sang dont le besoin d'un [tel] test paraît urgent[...] [25% des homosexuels avec partenaires multiples mais en bonne santé sont positifs] ce qui est un souci pour les individus et pour la santé publique. [...] Il est maintenant important de déterminer si les individus porteurs d'anticorps sont porteurs d'un virus infectant et si c'est le cas, quels facteurs déterminent l'évolution vers la maladie clinique » (Mathez & al., 1984 ; dont Leibowitch[64] [août]).*

En marge du congrès de Munich, le Dr Garretta et le Dr Allain rencontrent le directeur d'Immuno, le Dr Eibl, pour discuter d'un accord de coopération permettant au CNTS de disposer de la technique de chauffage des concentrés de facteur de coagulation développée par Immuno. L'accord prévoit qu'Immuno cède sa technique en l'abandon par le CNTS de sa colle biologique au profit d'achats de ce produit à Immuno. Mais le déroulement orageux de la discussion fait que l'accord n'est pas signé sur-le-champ.

Le 1er août, de retour de Munich, le Pr Goudemand écrit au Pr Soulier :

> *« À la suite du congrès de Munich et des échanges de vues que nous avons pu avoir, je pense que vous serez d'accord pour estimer comme nous qu'un des problèmes majeurs qui se posent en matière de fractionnement est celui de l'inactivation des virus dans les fractions plasmatiques et en toute priorité dans le facteur VIII. C'est pourquoi je me permets de prendre l'initiative de vous proposer une coopération scientifique et technique pour rechercher un procédé permettant d'aboutir.*

---

63 avec un test d'immunofluorescence indirecte.

64 Ancien membre de l'équipe française de recherche sur le SIDA, le Dr Leibowitch est le premier a avoir repris l'hypothèse du Pr Gallo sur l'implication du HTLV, et ce qui l'a conduit a entamer avec lui une collaboration fin 1982. Le Dr Leibowitch a quitté l'équipe française début mai 1983 (Seytre, 1993).

Si l'on veut être réellement efficace, il faudrait à mon sens pouvoir recruter un chercheur de bon niveau, compétent en virologie, qui serait chargé de cette recherche. Bien entendu, il faudrait que chacun d'entre nous puisse avoir le haut patronage d'un directeur de laboratoire de virologie qui pourrait nous servir de consultant et superviser le travail de recherche auquel j'ai fait allusion. [...] » (Huriet, 1992, transcription).

Début septembre, le Pr Soulier lui répond :

« Je pense comme vous [que l'inactivation des virus dans les fractions plasmatiques] est un problème important et difficile et qui mérite que les grands centres de fractionnement unissent leurs efforts. Voici d'ailleurs plus d'un an que nous étudions ce problème [...] sans avoir obtenu pour l'instant de résultats satisfaisants. Nous avons eu également à ce sujet des contacts avec des firmes commerciales. Comme vous le savez, je quitte mon poste le 30 septembre, et il appartiendra au docteur Garretta de poursuivre le dossier. Les premiers contacts seront pris avec l'Institut Pasteur et le Pr Montagnier ». (Huriet, 1992, transcription).

En effet, le Pr Soulier, directeur du CNTS depuis, part à la retraite. Il est remplacé par le Dr Garretta, au prix d'une adaptation des structures du CNTS.

Le CNTS est non seulement le plus important centre de fractionnement français, mais aussi un centre de recherche, comportant notamment des centres de référence (groupages sanguins notamment) et d'enseignement. À la différence du Pr Soulier, le Dr Garretta n'est pas hospitalo-universitaire. Pour résoudre la difficulté, le CNTS est scindé en deux éléments. Le Dr Garretta prend la tête du CNTS-Production, et bénéficie à ce titre de l'agrément ministériel, et le Pr Salmon prend celle du CNTS-Institut.

Au cours de l'été, le Dr Leibowitch entre en contact avec le CTS de Cochin, où son beau-père doit subir une opération. Le directeur du CTS, le Dr Pinon, accepte d'utiliser le test expérimental de recherche de l'anti-HTLV-III mis au point par le Dr Leibowitch pour tester les dons destinés au malade. A partir d'octobre, ce dépistage par immunofluorescence est mis en œuvre à titre expérimental sur une partie des prélèvements effectués par le CTS de Cochin.

Dans la revue de l'ADTS (n°34, 09/84), un éditorial du Dr Noël intitulé « Pas de panique » rappelle que le Pr Levine *« a prédit qu'il y aurait 1% d'hémophiles atteints par le SIDA dans les deux ou trois années à venir [...] On dit qu'il s'agit d'hémophiles traités avec des concentrés qui sont importés en France »*. Il note que ces concentrés, *« préparés à partir de lots gigantesques, jusqu'à 22 000 donneurs, devront dans l'avenir faire la preuve qu'ils ne contiennent pas le [virus] »*. Après avoir rappelé le rôle des chercheurs français dans la découverte du virus, et signalé que Cutter a du rappeler pour plus de 5 millions de dollars de produits suspects, il conclut *« Raisonnablement, la meilleure prévention du SIDA dans la thérapeutique substitutive de l'hémophilie serait bien d'utiliser les cryoprécipités congelés contrôlés »*.

Dans le même numéro, un médecin du CTS de Nantes fait un compte rendu thématique du congrès de Munich. S'agissant de l'hépatite,

> *« nous sommes désarmés contre l'hépatite non-A non-B qui devient beaucoup plus fréquente [...] De gros efforts ont été réalisés pour inactiver les virus dans les dérivés sanguins. L'association βpropiolactone-UV paraît donner de meilleurs résultats que la chaleur. [...] Les tentatives de stérilisation des grands pools par la chaleur sans altération du produit paraissent réalisables avec des protecteurs. Il faut, malgré les tests de 3ème génération, être encore méfiants. Les complications restent redoutables : hépatite chronique active ou cirrhose. En dehors de l'hépatite, le SIDA a acquis une célébrité grâce aux médias. Heureusement les chiffres de transmission sont faibles : jusqu'en 1983 pour les USA, 39 cas transmis par transfusion. On cherche toujours un test de dépistage fiable. Le paludisme est beaucoup plus répandu mais moins célèbre. Les anticorps monoclonaux permettent de détecter les porteurs de parasites en immunofluorescence et la détection des antigènes parasitaires dans le plasma par Elisa ».*

À propos de l'hémophilie, l'auteur note que la satisfaction de la demande

> *« est plus facile à réaliser sur le papier que sur le terrain. Il en va de même de la concentration en facteur VIII qui doit arriver à former un produit non infestant par stérilisation. [...] Les anomalies immunologiques présentées par les hémophiles ont été évoquées [...] en ordre dispersé »*

En octobre, alors que la France compte désormais 221 cas de SIDA au 15 octobre, le BEH souligne notamment l'apparition de cas liés aux produits sanguins : 3 cas de transfusés et 2 d'hémophiles.

> *« Bien que le risque de contamination due à la transfusion puisse être considéré actuellement en France comme très minime (4 millions d'unités de sang ou de dérivés sanguins sont utilisées annuellement) ces éléments incitent à renforcer les mesures de sélection volontaire des donneurs de sang [...] détaillées dans la circulaire du 20 juin 1983 ».*

Le BEH signale aussi deux cas de contamination de personnes travaillant en milieu hospitalier[65], et rappelle la nécessité de respecter les recommandations diffusées en août 1983.

Les études menées sur les hémophiles français

Depuis le début de l'année, plusieurs équipes françaises mènent des recherches sur la situation des hémophiles.

---

65 Ces deux personnes n'ont pas été en contact avec des malades du SIDA, et ne présentent aucun facteur de risque connu ; mais le BEH précise que cette dernière affirmation *« repose uniquement sur l'interrogatoire des patients et ne peut donc être considérée comme prouvée »* même si leur bonne foi n'est pas mise en doute.

Le groupe de chercheurs réunis par le Dr Allain pour évaluer la situation des hémophiles français (groupe MIR) poursuit ses travaux. Le développement d'une technique Elisa de dépistage de l'anti-LAV par l'équipe de recherche française sur le SIDA[66] conduit à ajouter la recherche de cet anticorps dans les bilans biologiques effectués. Durant l'été, les résultats de la première étude MIR (bilan clinique et biologique de 425 polytransfusés, dont 405 hémophiles) sont collectés, et l'analyse des données commence fin septembre. La seconde étude (MIR prospective), qui consiste à suivre des hémophiles asymptomatiques, se poursuit, des bilans étant effectués tous les 4 mois environ.

Enfin, depuis avril a commencé une troisième étude, relative à l'influence des produits et des traitements sur la situation des hémophiles présentant des anomalies cliniques ou biologiques[67]. Un échantillon d'une quarantaine d'entre eux est subdivisé en quatre groupes, qui recevront chacun des produits différents : du concentré non chauffé du CNTS, et des concentrés chauffés de 3 producteurs différents, Hyland, Armour et Behring. Des bilans immunologiques sont effectués tous les 4 mois environ.

D'autre part, une recherche de l'anti-LAV chez des hémophiles français et belges est menée par l'équipe française de recherche sur le SIDA[68]. Les patients français sont ceux de deux centres parisiens dirigés les Drs Gazengel (Necker) et Vergoz (Saint-Antoine).

Enfin, le Dr Sultan entame, en septembre, une recherche de l'anticorps anti-HTLV-III sur les hémophiles de son centre de Cochin, en collaboration avec le Dr Pinon, du CTS de Cochin, et le Dr Leibowitch.

Par ailleurs, les médecins d'hémophiles du groupe de coordination mis en place par le Dr Garretta lancent en septembre une étude, coordonnée par le Dr Gazengel, visant à évaluer l'efficacité du chauffage sur les hépatites non-A non-B. Elle consiste à traiter des hémophiles « vierges » soit avec un produit chauffé (7 hémophiles vont recevoir un concentré Armour chauddé), soit avec un produit non chauffé (8 hémophiles vont recevoir un concentré CNTS non chauffé). Le Dr Sultan et le Dr Verroust participent à cette étude, appelée « protocole transaminases ».

S'agissant de l'effet des concentrés chauffés sur l'hépatite non-A non-B, certains cliniciens

---

66 C. Rouzioux et F. Brun-Vézinet, de l'hôpital Claude Bernard (Seyrte, 1993)

67 Le dispositif de cette étude est décrit dans l'article qui en publie les résultats (Allain & al., 1987). Y participent notamment les Drs Gazengel, Larrieu, Sultan et Bosser, AM Couroucé et JY Muller du CNTS, ainsi que F. Barré Sinoussi, de l'équipe française de recherche sur le SIDA.

68 Si aucune donnée contemporaine n'indique qui est à l'origine de cette étude, l'article qui en rendra compte (Rouzioux & al., 1985b) est cosigné par 5 membres de l'équipe française de recherche sur le SIDA, L. Montagnier étant dernier signataire. L'étude a notamment bénéficié d'un financement de l'Institut Pasteur. L'article ne précise pas à quelle date l'étude à été lancée. On parlera désormais d'étude franco-belge à propos de ce travail.

contribuent à une étude internationale visant à évaluer l'efficacité des concentrés chauffés Hyland. Quelques hémophiles suivis par le Pr Larrieu et les Dr Gazengel y participent, ainsi que des hémophiles de Milan.

Le 11 septembre, deux membres de l'équipe française de recherche sur le SIDA, JC Gluckmann et D Klatzmann, déposent une demande de subvention à la Fondation de la recherche médicale[69]. Leur dossier précise :

> *« De nombreux problèmes sont posés par la population à risque des hémophiles. En effet, si les cas de SIDA y sont encore peu fréquents, on vient de s'apercevoir que 44% d'entre eux présentaient des anticorps anti-LAV, pourcentage qui va de 10% parmi les individus [les moins traités] à près de 60% dans le groupe des sujets ayant reçu les plus grandes quantités [de fractions] (Rouzioux & al). Nul ne sait encore la signification de cette constatation : il est tout à fait possible que chez nombre d'entre eux, la maladie puisse se développer ultérieurement » (ALM).*

En septembre 1984, un éditorial de la NRFH fait un bref point sur le SIDA. L'auteur note que l'on observe une très forte prévalence des anti-LAV ou anti-HTLV-III chez des membres de groupes à risque bien portants :

> *« 18% (à Paris) à 50% (à New-York) des homosexuels se présentant à des consultations de maladies sexuellement transmissibles, 70% d'hémophiles A dans un centre des États-Unis, 60% d'hémophiles suivis dans un centre parisien où ils recevaient à titre préventif des concentrés de facteur VIII importés des États-Unis (alors que 3% seulement des hémophiles belges traités avec des cryoprécipités fabriqués en Belgique étaient séropositifs. Ces premiers résultats montrent clairement que l'infection par le rétrovirus est beaucoup plus fréquente, dans les groupes à risques, que la maladie elle-même sous sa forme fruste ou majeure. Ils indiquent qu'il existe un large spectre de réponses (décelables cliniquement ou non) à l'infection par le virus. Ils posent des questions essentielles : les sujets asymptomatiques [séropositifs] sont-ils porteurs sains du virus immuns ? Quel est le risque chez ces sujets, particulièrement chez ceux [où l'on isolera] le virus, de développer une forme fruste ou majeure du SIDA ? Quels sont les cofacteurs, prédisposants ou potentiateurs, qui déterminent l'expression clinique de la maladie et ses conséquences ? » (Seligmann, 1984)[70].*

Parmi ces cofacteurs, il envisage la fréquence et l'importance des stimulations antigéniques.

Les résultats dont font état la demande de subvention et l'éditorial sont ceux de l'étude franco-belge menée par l'équipe française de recherche sur le SIDA, qui ne seront publiés qu'en

---

69 *« Caractérisation d'anticorps monoclonaux murins anti-LAV en vie de leur utilisation en recherche clinique »*. La subvention sera refusée, comme l'annonce le 28 septembre un courrier du Dr Escoffier Lambiotte, secrétaire général de la fondation et par ailleurs responsable de la rubrique médicale au Monde.

avril 1985[71]. À Necker, où le Dr Gazengel applique le traitement prophylactique, 61,7% des 128 hémophiles testés (105 A et 23 B) sont séropositifs. À Saint Antoine, où le Dr Vergoz ne traite qu'en cas d'hémorragie, c'est le cas de 10,3% des 58 hémophiles testés. Les hémophiles A de Necker et de Saint Antoine ont été traités avec des produits français et d'origine étrangère, tandis que les hémophiles B (sauf un) ont été traités exclusivement avec des produits français. Le dépistage effectué sur 59 hémophiles belges traités avec des cryolyophilisés locaux fait apparaître que 3,4% d'entre eux sont séropositifs. Enfin, dans un groupe contrôle composé de 300 donneurs bénévoles français, un séropositif a été identifié.

L'AFH : face aux rumeurs, des certitudes et des espoirs

Dans la revue de l'AFH datée d'octobre, A. Leroux signe un éditorial intitulé *« Rumeurs et certitudes »* dans lequel il déplore que la tâche de l'association

> *« soit rendue encore plus difficile par le fait que les incertitudes qui demeurent sur l'hémophilie et sur son traitement donnent périodiquement naissance à des rumeurs pernicieuses [qui] créent un climat de doute et nous servent de prétexte à moins lutter, donc à subir davantage. Le remède, c'est une information complète, présentant avec le plus de précision possible la situation présente, dégageant ce qui est sûr de ce qui l'est moins, dénonçant les rumeurs et les contre-vérités. »*

Il annonce le décès des suites du SIDA du vice président de la FMH, et du jeune hémophile B français.

> *« Essayons, imitant [le] courage [des parents de ce dernier] face à la maladie et à la mort, de résister à l'angoisse revenue, aux craintes irraisonnées qui nous feraient oublier l'essentiel, l'ennemi qu'il faut combattre, l'hémophilie. Gardons toujours présentes à l'esprit ces certitudes qui devraient effacer l'effet de toutes ces rumeurs, mêmes amplifiées par les médias :*
>
> - *le risque d'être atteint du SIDA demeure pour un hémophile extrêmement faible, sans commune mesure avec celui d'être victime d'une hémorragie fatale. Le Dr Fonlupt[72], lors de l'assemblée générale, a tenu les propos suivants : "le risque de SIDA est très faible : à ce jour, 1 pour 1 000 hémophiles aux États-Unis, 1 pour 4 000 en Europe. N'oublions pas qu'en venant au monde, nous avons deux risques pour 1 000 de mourir de mort subite entre 3 et 6 mois, et que lors d'une appendicectomie, nous avons trois risques sur 1 000 de ne pas sortir de l'hôpital."*
> - *il n'y a aucune corrélation entre l'apparition du SIDA et la quantité de concentrés injectés.*

---

70 Numéro de septembre-octobre.

71 Rouzioux & al. (1985b), d'où sont extraites les données présentées ici.

72 médecin spécialiste de l'hémophilie de la région de Rennes

Autre rumeur qui prétend trouver une certaine consistance depuis l'apparition du SIDA : certains produits anti-hémophiliques seraient meilleurs... ou plus dangereux que d'autres. Là encore, reprenons, au risque de nous répéter, quelques certitudes :

- *rien ne vient justifier un changement de thérapeutique, réaffirme le Conseil médical de la fédération mondiale*[73] ;
- *tous les concentrés produits ou distribués en France font l'objet des contrôles les plus stricts sous l'autorité du CNTS ;*
- *il n'existe pas, à l'étranger, de produits miracles dont l'usage serait interdit en France. Les "produits chauffés" dont le Pr Carnelli a rapporté l'utilisation sur douze jeunes hémophiles italiens lors de l'assemblée générale sont assez répandus en Allemagne et après une séance de compte-rendus cliniques à Rio, ces nouveaux produits ont été jugés dignes d'intérêt ; mais sur un plan purement scientifique, rien ne permet d'affirmer qu'ils offrent davantage de garanties que les produits habituels.*

Attendons les résultats de l'expérimentation décidée par le groupe officiel d'experts français récemment créés. Et continuons résolument de faire confiance dans nos médecins et les produits qu'ils nous prescrivent.

Dernière rumeur enfin qui, pour n'avoir aucun fondement médical, n'en sème pas moins le trouble chez certains. Le traitement moderne de l'hémophilie, et notamment la prophylaxie, serait d'un coût insupportable pour l'économie française. Le caractère honteux de l'hémophile "tare génétique" qu'il a fallu extirper, réapparaît ici et là sous forme de "tare sociale" : les plus défavorisés notamment se sentent coupables de devenir trop chers ! [...] Nous ferons taire cette scandaleuse rumeur qui pourrait abuser les responsables de la santé publique [...] Sur ce dernier point également, faites confiance à votre association pour rétablir la vérité. »

En conclusion, A. Leroux évoque *« la certitude [...] que le génie génétique apportera [tôt ou tard] un progrès décisif pour notre mieux être. »*

La revue de l'AFH présente alors longuement les travaux du comité médical et de l'assemblée générale, qui se sont tenus en juin, ainsi que la résolution du conseil médical de la WFH adoptée fin août.

Au titre des réunions des comités régionaux qui se sont tenus à la fin du printemps, la revue rapporte l'étude menée à Nancy sur le statut immunologique de 31 hémophiles lorrains.

« [Le ratio T4/T8] est très diminué (1,7 au lieu de 2,3) ce qui montre une baisse de l'immunité cellulaire surtout assez marquée chez 55% des hémophiles étudiés. [...] Le rapport est surtout abaissé chez les malades ayant reçu plus de 50 000

---

73 le même numéro publie cette résolution

unités de facteur VIII par an [au cours des deux années précédentes] »[74].

Dans le Nord, en présence du Pr Goudemand, il est signalé, à propos des *« complications possibles du traitement substitutif et bien sûr du SIDA »* que *« si l'on a observé des hépatites B ou non-A non-B, il n'a pas été trouvé jusqu'à présent de signes de déficit immunitaire »* chez les hémophiles de cette région, *« essentiellement traités par des concentrés fabriqués par le CTS de Lille à partir de dons locaux »*.

UN FAIT NOUVEAU : LA SÉROPOSITIVITÉ

La recherche sur le SIDA face la séropostivité

En suivant une cohorte d'homosexuels à risques sur 1 an, l'équipe américaine a notamment observé que parmi les porteurs d'anti-HTLV-III, le taux de développement du SIDA clinique est de 6,9% par an et celui de symptômes mineurs associés au SIDA de 13,1% par an[75]. Les auteurs notent qu'il faut vérifier si les personnes ne présentant que des anomalies immunocellulaires abritent le HTLV-III, constituant ainsi des « porteurs sains ». Notant que de nombreuses personnes présentent à la fois ces anomalies et des anticorps, elle suggère que le virus pourrait ne provoquer que des atteintes mineurs à l'immunité cellulaire, des cofacteurs d'environnement ou individuels entraînant une aggravation de la situation. Des études multidisciplinaires sont nécessaires pour identifier *« la façon dont les cofacteurs variés influencent la réponse de l'hôte aux destructions immunitaires provoquées par le HTLV-III »* (Goedert & al., 1984 [septembre])[76].

Des chercheurs danois collaborant avec l'équipe du Pr Gallo indiquent que parmi 22 homosexuels séropositifs suivis sur 2 ans, 2 (9%) ont développé un SIDA, et 2 (9%) un complexe de symptômes lié au SIDA.

> *« Jusqu'à présent, seule une petite proportion de séropositifs a [développé une maladie analogue au SIDA] en dépit d'un suivi de plus de deux ans » (Melbye & al., 1984b ; dont Gallo [septembre]).*

En Grande-Bretagne, un dépistage sur 1 000 personnes appartenant à des groupes à risque fait notamment apparaître une présence d'anti-HTLV-III et d'anti-LAV chez 42% des personnes

---

74 Le compte rendu de l'assemblée générale du comité de Lorraine est accompagné d'une photographie de la tribune, ornée d'une banderole où l'on peut lire : *« AFH - Les hémophiles sont actuellement des personnes capables de pratiquer du sport et de mener une vie normale et cela grâce à vous »*.

75 Incidemment, parmi 33 séropositifs retestés un an plus tard, 2 (6%) n'ont plus d'anticorps détectable, et sont en bonne santé.

76 L'essentiel de l'article porte d'une part sur l'implication du HTLV-III dans la maladie (le fait que des anticorps aient été retrouvé avant la survenue du SIDA *« soutient l'hypothèse que le HTLV-III n'est pas simplement un opportuniste passif chez un hôte très gravement immunodéprimé »* et d'autre part sur les risques associés à différentes pratiques sexuelles.

ayant des relations sexuelles avec des malades du SIDA ou ayant des lymphadénopathies, 34% des hémophiles recevant des concentrés poolés, 17% des homosexuels à risque et en bonne santé et 1,5% des toxicomanes par voie intraveineuse.

> *« La prévalence de la séropositivité chez les membres des groupes à risque est frappante et requiert de la prudence dans l'interprétation. Même si le HTLV-III est fortement lié au SIDA et aux lymphadénopathies [...] nous ne devrions pas supposer que ces désordres se développeront chez tous les patients infectés par ce rétrovirus. Des séroconversions sans symptômes ou avec des symptômes mineurs s'observent fréquemment dans de nombreuses infections, y compris à rétrovirus.*
>
> *Bien qu'il soit trop tôt pour tirer des conclusions définitives, il paraît possible que la maladie ouverte ne se développe pas chez certains, et peut être chez la majorité des sujets séropositifs. D'un autre côté, la longue période de latence et le rôle possible de cofacteurs dans l'expression de la maladie font que cette hypothèse est très préliminaire. [...] Nos connaissances limitées sur la signification de la séropositivité chez les personnes qui ne sont pas malades impliquent qu'une grande sensibilité est requise en matière de conseil [notamment pour les partenaires sexuels des homosexuels séropositifs]. On devrait aussi ne pas oublier que des personnes séronégatives pourraient être infectieuses. Donc, jusqu'à ce que le spectre complet des réponses de l'hôte au HTLV-III soit mieux défini, les conclusions à tirer d'un test de dépistage d'anticorps sont strictement limitées. Il est cependant certain qu'un test de l'anti-HTLV-III n'est pas le même qu'un test du SIDA » (Cheingsong-Popov & al., 1984 ; dont R. Weiss. [septembre]).*

L'équipe américaine signale avoir isolé le HTLV-III dans la salive et dans le sang d'homosexuels séropositifs en bonne santé ou atteint de syndromes associés au SIDA.

> *« Ces données devraient être prises en compte pour la définition de recommandations pour prévenir la diffusion du SIDA. L'isolement du HTLV-III dans la salive suggère que le contact direct avec ce fluide corporel devrait être évité parce que la salive [pourrait protéger le virus] et faciliter sa transmission horizontale » (Groopman & al., 1984a).*

Des dépistages effectués par l'équipe française sur des Zaïrois font apparaître que 23% d'un groupe contrôle constitué de 26 patients hospitalisés au Zaïre sont séropositifs ; leur ratio T4/T8 est significativement plus faible que celui des contrôles séronégatifs. La signification de ces données est inconnue (Brun-Vézinet & al., 1984c).

Afin de prouver le rôle du LAV comme agent du SIDA et non comme simple infection opportuniste, l'équipe française a cherché à mettre en évidence des cas de portage où une personne séropositive asymptomatique est liée à la transmission directe du SIDA à une personne n'ayant aucun facteur de risque. Dans 3 cas de transmission mère-enfant et 5 cas de malades avec des signes prodromiques du SIDA ayant ultérieurement développé la maladie, on a trou-

vé des anti-LAV avant le déclenchement d'un SIDA. Ces résultats renforcent l'hypothèse du rôle pathogénique du virus. Par ailleurs, un homosexuel séropositif ayant une lymphadénopathie a vu son état clinique et immunologique s'améliorer.

> *« [Ce cas] peut servir d'exemple d'un type de réponse à l'agent du SIDA. Il faut espérer que ce schéma s'avérera le plus fréquent parmi les homosexuels séropositifs. [...] Cependant, il apparaît clairement que le développement des anti-LAV ne permet pas de diminuer les effets de l'état de porteur, et des transmissions mère-enfant existent en présence des anticorps. C'est cohérent avec le fait que les anticorps contre le HTLV-I, le HTLV-II et le HTLV-III n'ont, in vitro, pas ou très peu de capacité neutralisante ». (Laurence & al., 1984 [novembre]).*

Le résumé de l'article note qu'un des 100 donneurs de sang parisiens utilisés comme groupe contrôle a été détecté séropositif[77].

De son côté, l'équipe américaine a retrouvé des anticorps anti-HTLV-III dans le sérum d'un donneur à risque dont le sang a été transfusé à un receveur qui a ensuite développé un SIDA. Ni le donneur ni le receveur n'étant porteurs d'aucun autre virus généralement incriminés en tant qu'agents ou cofacteur du SIDA, ce qui prouve le rôle du HTLV-III dans le déclenchement du SIDA. Quant au donneur, les techniques actuelles de détection de l'anti-HTLV-III, appliquées en routine par les banques du sang permettraient de l'identifier comme porteur possible du virus. (Groopman & al., 1984b).

Cependant, cette même équipe découvre que 4 personnes en bonne santé, partenaires sexuels de malades du SIDA, sont porteurs du virus HTLV-III sans que l'on puisse détecter chez eux d'anticorps anti-HTLV-III, même par la méthode Western Blot, très sensible. *« Ce travail indique qu'une minorité de personnes séronégatives peuvent être porteurs du virus infectieux »*. Le délai de réaction de l'organisme à l'infection peut-être long, ou peut-être certaines personnes infectées ne produiront-elles jamais d'anticorps.

> *« Les procédures de dépistage de l'anti-HTLV-III devraient être suffisantes pour détecter la majorité des personnes potentiellement contagieuses. Cependant, si des mesures plus strictes de l'exposition au virus étaient requise, il faudrait rechercher des antigènes ou des complexes anticorps antigène » (Salahuddin & al., 1984).*

Lors du congrès de l'Association américaine d'hématologie qui se tient début décembre, l'équipe américaine rapporte que le HTLV-III est peut être isolé chez plus de la moitié des homosexuels séropositifs asymptomatiques, et que les anomalies immunologiques (ratio T4/T8, nombre de T4) ne sont pas corrélées à la séropositivité. (Groopman & al., 1984c).

---

77 Ce point n'est ni mentionné ni discuté dans l'article. Le tableau présentant les différents échantillons de patients et de contrôles testés ne reprend d'ailleurs pas les donneurs de sang de deux hôpitaux parisiens.

En novembre une conférence d'experts américains du SIDA se tient aux NIH. S'agissant de l'épidémiologie, le directeur de l'Institut des maladies infectieuses note :

> *« [Des données importantes] s'accumulent sur la prévalence de l'infection par le HTLV-III/LAV très supérieure à ce qui était anticipé chez les membres des groupes à risque en apparente bonne santé*[78] *[...] Si l'on extrapole ces données, la magnitude potentielle du problème est substantielle. Des rapports préliminaires indiquent que jusqu'à 10% des séropositifs pourraient développer la maladie sur 2 ans de suivi*[79]*. [...] Bien sûr nous devons être prudents dans nos extrapolations, mais d'un autre côté, nous devons être conscients que la prévalence de l'exposition est impressionnante et qu'existe un potentiel pour une évolution à large échelle vers la maladie. Seules des études prospectives soigneusement menées fourniront des réponses scientifiques solidement fondées à cette question importante » (Fauci & al., 1985).*

Le CDC signale que 421 cas de SIDA ont été identifiés dans 10 pays européens au 15 juillet 1984, dont 12 hémophiles, 5 toxicomanes et 2 personnes dont la transfusion est le seul facteur de risque connu. Ces deux cas sont signalés par la France. 13,5% des malades sont originaires d'Afrique ou des Caraïbes. Le Danemark, la Suisse et la France sont les trois pays pour lequel le taux de SIDA par rapport à la population est le plus élevé (plus de 3 cas par million d'habitant).

Les hémophiles : une forte séropositivité, des produits inactivables ?

Les effets du chauffage sur les rétrovirus

Fin septembre, une équipe californienne comportant un membre de Cutter signale dans une *« communication préliminaire »* que des rétrovirus murins ajoutés au plasma résistent au processus de fabrication des concentrés de facteur VIII. Ils résistent à 72 heures de chauffage à 68°C, mais deviennent indétectables in vitro si le chauffage dure 96 heures. Les auteurs notent que la lyophilisation accroît la résistance des virus au chauffage[80]. Ils concluent :

> *« le chauffage prolongé à 68°C inactive les rétrovirus, et l'adoption de ce procédé dans la production des concentrés de facteur VIII devrait aboutit à des produits exempts de ces virus infectieux » (Levy & al., 1984b).*

La lettre professionnelle IP/BN (10/84) rapporte qu'en septembre, Alpha Thérapeutics (Hyland) a du rappeler 8 lots de concentrés antihémophiliques, un donneur de plasma s'étant avé-

---

78 87% des toxicomanes new-yorkais, 65% des homosexuels consultant pour une maladie vénérienne, 72% des hémophiles.

79 L'article de Melbye & al. (1984b) est le seul cité en référence bibliographique sur ce point.

80 *« La résistance des rétrovirus lyophilisés au chauffage contraste avec leur sensibilité [...] à la chaleur en phase liquide. Les rétrovirus à l'état lyophilisé (peut-être protégés par le concentré de facteur VIII) sont beaucoup plus résistants à la chaleur et au changement de température ».*

ré atteint du SIDA. Elle signale que lors d'appels d'offre récents, le prix des facteurs VIII chauffés s'est établi à 9,5 cents par unité et celui des facteurs non chauffés à moins de 8 cents l'unité.

Le 13 octobre, la NHF modifie ses recommandations relatives au traitement de l'hémophilie, qui avaient été prises un an plus tôt[81].

> *« Recommandations aux médecins traitants les hémophiles :*
>
> *A. Pour les patients ayant un déficit de facteur VIII, il est recommandé que le cryoprécipité soit utilisé pour traiter les patients des groupes suivants, avec la reconnaissance que dans certaines circonstances le concentré à atténuation virale (chauffé) puisse être un produit approprié :*
>
> - *nouveaux-nés et enfants de moins de 4 ans ;*
> - *patients nouvellement identifiés n'ayant jamais été traités avec ces concentrés ;*
>
> *Ces principes devraient être appliqués aux patients ayant un déficit de facteur IX chez qui le PFC peut être utilisé.*
>
> *B. [La DDAVP doit être utilisée aussi souvent que possible chez les hémophiles mineurs ou modérés ; sinon, ils doivent être traités comme les deux catégories précédentes]*
>
> *C. Nous n'avons pas actuellement suffisamment de données scientifiques pour avoir la certitude que les produits chauffés devraient désormais être universellement adoptés. Cependant, des données très préliminaires suggèrent que le HTLV-III est sensible à la chaleur. De plus nous ne savons pas si les hémophiles porteurs d'anti-HTLV-III ont été exposés au virus vivant capable de provoquer le SIDA ou s'ils ont développé une immunité effective contre le SIDA.*
>
> *D. Puisque les produits chauffés apparaissent ne pas entraîner d'augmentation des effets adverses attribuables au chauffage, les médecins traitants utilisant des concentrés devraient fermement envisager de passer aux produits chauffés, en comprenant bien que la protection contre le SIDA reste encore à prouver[82]. Nous appelons à nouveau à la réalisation urgente d'une étude nationale sur l'usage de ces produits et d'autres produits chez les patients n'ayant pas été exposés aux produits poolés. [Le conseil médical et scientifique de la NHF adaptera cette position au fur et à mesure des nouvelles données].*

---

81 Le CDC, qui à la demande de la NHF mène des études sur les effets du chauffage sur le virus HTLV-III/LAV, vient de lui présenter des résultats préliminaires en septembre (McDougal & al., 1985a).

82 *« with the understanding that protection against AIDS is yet to be proven »*, ce que Casteret (1992, p 110). traduit par *« la protection vis à vis du SIDA doit être considérée comme acquise »* ...

E. Nous réaffirmons notre position selon laquelle les patients doivent traiter les épisodes hémorragiques avec les produits prescrits par leurs médecins, le risque de l'absence de traitement étant très supérieur au risque du traitement » (NHF, 1984b).

Le *JAMA* publie un avis d'un sous-groupe d'experts de l'Association Médicale Américaine, émis en août[83]. Rappelant notamment les récents progrès effectués sur l'étiologie du SIDA, ils notent que si l'hypothèse d'une infection virale par le LAV ou le HTLV (deux virus sans doute identiques) est la plus convaincante et sera probablement confirmée, de nombreuses questions restent en suspens sur l'histoire naturelle de la maladie[84]. S'agissant du risque de transmission par le sang, les experts notent que *« la FDA a récemment approuvé un traitement par la chaleur de dérivés comme le facteur VIII, qui pourrait réduire leur contenu en agent viraux »*, et que la récente annonce du clonage du facteur VIII pourrait conduire à terme à l'obtention de produits sans risques viraux. Ils rappellent les mesures prises en 1983, approuvent le refus des banques du sang d'accepter des dons dirigés et recommandent que les donneurs soient informés et que les médecins encouragent les transfusions autologues[85].

Des membres de l'équipe française signalent que le LAV est inactivé par la plupart des désinfectants chimiques utilisés dans les laboratoires et les hôpitaux, et indiquent qu'ils testent les effets de la chaleur, de l'irradiation et des ultra-violets (Spire & al., 1984 [20 octobre]).

Le 26 octobre, le CDC indique que 52 cas de SIDA ont été identifiés chez les hémophiles, dont 29 nouveaux cas en 1984. Sur 236 patients traités, des anticorps contre le virus ont été trouvés chez 74% des receveurs de facteur VIII et 39% des receveurs de facteur IX. *« Seule une évaluation prospective déterminera quel est le risque pour un séropositif de développer un SIDA »*. Il signale les travaux de Levy & al. (1984b) sur le chauffage et indique que des essais réalisés au CDC en coopération avec Cutter montrent que le virus du SIDA ajouté aux concentrés de facteur VIII est indétectable après un chauffage à 68°C pendant 24 heures[86]. Le MMWR cite ensuite la recommandation de la NHF, note qu'en dépit du faible nombre de cas l'incidence du SIDA est importante chez les hémophiles, et conclut :

> *« Un test de dépistage spécifique sera bientôt disponible, et une production plus sûre de concentrés devrait en découler. Les preuves préliminaires concernant les effets du chauffage sur la viabilité du virus du SIDA sont très favorables à l'utilité*

---

83 JAMA 1984;252(15):2037-2042. Le Dr Curran, des CDC, fait partie de ce groupe.

84 son confinement à quelques groupes à risque, le faible nombre de cas de SIDA faisant suite à des lymphadénopathies, rôle de cofacteurs, qui jouent souvent un rôle dans les infections virales.

85 transfusion au patient subissant une opération programmée de son propre sang, prélevé dans les mois précédant l'intervention.

86 Le MMWR indique en bibliographie un article « sous presse » relatif à une méthode de détection du virus LAV, qui paraîtra en janvier 1985. Un article sur l'inactivation du HTLV III/LAV par la chaleur sera soumis par les mêmes auteurs en mars 1985 et publié août 1985 (McDougal & al., 1985a)

du chauffage pour réduire le potentiel de transmission du virus par les concentrés et suggèrent que l'usage des concentrés non chauffés devrait être réduit. Le CDC et la NHF vont continuer à étudier les effets du chauffage sur le statut immunologique des hémophiles »[87] *(MMWR, 16/10/84).*

Lors d'un symposium de l'ONU en novembre, deux membres de la FDA effectuent une présentation sur la réduction du risque viral dans les produits sanguins. Ils indiquent que l'on a besoin de données pour s'assurer que les stabilisateurs qui protègent les facteurs de coagulation du chauffage ne protègent pas aussi les virus.

« Les rétrovirus humains et non humains ont été inactivés par des moyens physiques et chimiques variés et cela ne paraît pas poser de grandes difficultés pour concevoir des moyens d'inactiver ces virus dans les concentrés ou les dérivés labiles » (Gerety & Aronson, 1984).

À Groningue, un symposium européen est consacré aux problèmes du fractionnement[88]. Lors de la session consacrée à la sécurité des produits, Gerety précise que les tests sur les chimpanzés ont montré que le HBV est éliminé par trois méthodes physico-chimiques. L'emploi de stabilisants a permis de chauffer les concentrés de coagulation.

« Les données disponibles indiquent que l'inactivation des virus de l'hépatite B et non-A non-B peut être obtenue. La chaleur pourrait aussi être efficace pour inactiver les rétrovirus humains [...] Des données récentes indiquent qu'un effet indésirable (stabilisation de l'infectivité du virus) peut se produire [en fonction de la mise en œuvre du processus de chauffage] » (Gerety, 1984b).

Un chercheur du CDC signale que parmi des receveurs chroniques de produits sanguins, 88% des hémophiles A utilisant des concentrés ont des anticorps anti-HTLV-III, contre 6% des thalassémiques et aucun des patients atteints d'anémie falciforme (Jason, 1984). Une participante suédoise a étudié les effets cliniques de 15 concentrés disponibles, dont 2 chauffés, Hemophil T (Hyland) et Profilate HS (Alpha)[89]. Hemophil T a une activité comparable à celle des non chauffés, celle de Profilate étant inférieure (Nilsson, 1984).

L'ampleur de la séropositivité chez les hémophiles

Sur 50 hémophiles du Massachusetts, des anticorps anti-HTLV-III ont été trouvés chez 66% d'entre eux.

« Ces résultats suggèrent que l'exposition au HTLV-III est répandue chez les hémophiles. [...] Les anticorps semblent un indicateur d'une infection virale [...] cependant il est possible qu'une proportion significative des hémophiles asymp-

---

87 Ce chapitre du MMWR sera intégralement reproduit par le JAMA le 16 novembre.

88 Le Dr Noël (CTS Versailles) en publiera un compte rendu dans la revue de l'ADTS (n° 35-36, 01/85)

89 Parmi les concentrés non chauffés figurent ceux de Kabi, Hyland, Armour, Immuno, Alpha et Grifols

tomatiques ait été exposée à du HTLV-III inactivé plutôt qu'au virus vivant, en raison du processus de production des concentrés commerciaux de facteur VIII. [...] Des études supplémentaires sont nécessaires pour savoir si la présence d'anticorps indique une immunisation, une infection ou un état de porteur asymptomatique. De plus, la relation entre la séropositivité et les anomalies immunologiques, qui apparaissent très répandues chez les hémophiles, doit faire l'objet de recherches » (Kitchen & al., 1984, dont Levine et Essex [novembre]).

Lors du congrès de l'Association américaine d'hématologie, plusieurs communications traitent des anomalies immunologiques et de la prévalence de l'anti-HTLV-III chez les hémophiles. L'équipe du Pr Gallo a constaté que 90% des hémophiles fréquemment traités avec des concentrés de facteur VIII et 74% de ceux ayant reçu au moins un concentré présentent des anti-HTLV-III ; ce n'est le cas d'aucun receveur de facteur IX seul ou de cryoprécipités. Sur 14 hémophiles testés à deux reprises, 3 sont devenus séropositifs dans l'intervalle.

« Les anti-HTLV-III sont détectés chez les majorité des utilisateurs de concentrés de facteur VIII. Reste à déterminer si des rétrovirus infectieux sont présents dans les concentrés ou dans le sérum des patients » (Eyster & al., 1984, dont Gallo).

Sur des sérums d'hémophiles prélevés depuis 1978, une équipe du CDC trouve des anti-LAV chez 86% des utilisateurs de concentrés de facteur VIII et 28% des utilisateurs de facteur IX. 32% des séropositifs ont de légères lymphadénopathies. Un hémophile séropositif depuis 1978 a une lymphadénopathie et un ratio T4/T8 à 0,22.

« Le timing de la séroconversion est corrélé à l'apparition des premiers cas de SIDA chez les hémophiles, et appuie l'hypothèse du rôle étiologique du LAV/HTLV-III dans le SIDA » (Gomperts & al., 1984).

Sur les hémophiles présentant des anti-HTLV-III (qui représentant 47% de ceux traités avec des concentrés commerciaux), une équipe du Wisconsin observe des anomalies immunologiques chez 86% d'entre eux : *« la présence du HTLV-III est associée avec [ces] anomalies »* (Gill & al., 1984). Quant au Dr Aledort, il a effectué des bilans biologiques chez des hémophiles traités avec des concentrés et a observé, outre une diminution des lymphocytes T4, une diminution des plaquettes sanguines, les deux anomalies apparaissant étroitement liées.

« Ces données évoquent une infection par un agent ubiquitaire provoquant un effet suppressif sur la moelle osseuse. En conclusion, ces données soutiennent la position que la thérapie des hémophiles ne devrait pas être modifiée, en passant des concentrés à un autre produit » (Hilgartner & al., 1984 ; dont Aledort).

En Californie, une recherche de l'anti-ARV sur des hémophiles fait apparaître que tous ceux qui ont été fréquemment traités avec des concentrés étaient séropositifs dès 1982. En revanche, ceux traités avec des cryoprécipités ou avec des concentrés, mais moins de 6 fois par an, sont peu ou pas séropositifs.

« Ces données suggèrent que les patients qui n'ont pas encore été traités avec des concentrés devraient continuer à ne recevoir que des cryoprécipités jusqu'à ce que des produits plus sûrs soient développés » (Koerper & al., 1984 ; dont Levy).

Enfin, un chercheur rend compte de tentatives de chauffage du facteur IX à 100°C pendant 3 à 4 heures, qui *« pourrait [...] stériliser les virus de l'hépatite et des agents causaux du SIDA »* (Rubinstein, 1984).

Un dépistage du HTLV-III chez des hémophiles écossais et danois fait apparaître chez les patients traités complètement ou partiellement avec des concentrés d'origine américaine, une prévalence très forte au Danemark (65%) et non négligeable en Écosse (26%), région où le traitement n'a quasiment plus utilisé que des concentrés locaux à partir de 1982.

« Nos résultats suggèrent que le HTLV-III s'est diffusé par les concentrés issus de dons américains. Bien qu'une forte proportion de patients exposés à ces produits soit séropositive, les effets sur leur santé doivent être clarifiés. [...] Des rétrovirus résistent aux procédés de fabrication du facteur VIII concentré, mais cependant le LAV est inactivé dans certaines circonstances. De plus, la plupart des produits sont stockés pendant des mois à 4°C, et cela pourrait inactiver le virus tout en préservant son immunogénicité. On demande désormais aux donneurs à risque de ne pas donner leur sang, ce qui devrait réduire le risque pour les concentrés à venir. Cependant, jusqu'à ce que la contamination virale puisse être complètement éliminée, il paraît souhaitable de soigner les hémophiles nouvellement diagnostiqués avec des concentrés provenant de donneurs vivant dans des zones à faible risque » (Melbye & al, 1984c ; dont Gallo [décembre])

Une équipe canadienne a constaté que 56% des hémophiles étudiés sont porteurs d'anti-HTLV-III[90]. Constatant l'absence de relation entre des anomalies de l'anergie cutanée et la présence d'anti-HTLV-III, les auteurs concluent :

« cela suggère qu'un ou plusieurs autres facteurs, autres ou additionnels à l'exposition au HTLV-III sont nécessaires pour le développement d'un dysfonctionnement immunitaire chez les hémophiles » (Tsoukas & al, 1984b).

En Bavière, la recherche d'anti-HTLV-III dans une collection de sérums d'hémophiles fait apparaître un taux de séropositifs de 53% en 1984, contre 8% en 1981 et 0% en 1980. Cette augmentation de la prévalence de l'anti-HTLV-III en 4 ans est remarquable, cependant tous sauf un sont en bonne santé.

« On ne sait pas quelle proportion d'infections par le HTLV-III se concluront par un SIDA. Deux articles décrivent des cas d'homosexuels redevenus séronégatifs et

---

90 L'échantillon de 54 hémophiles comporte 5 cas de symptômes associés au SIDA et 16 cas de lymphadénopathies. Si l'on s'en tient aux hémophiles ne présentant aucun symptôme clinique, le taux de séropositivité est de 30%.

restés en bonne santé et ces données ainsi que celles sur les hémophiles soulèvent [l'hypothèses des cofacteurs]. Il se pourrait que les anticorps décelés chez les hémophiles soient une réponse à une faible présence d'antigènes HTLV-III présents dans les facteurs de coagulation [...] même s'il apparaît plus probable qu'ils soient provoqués par une infection active » (Gürtler & al., 1984).

La transfusion sanguine face au SIDA et aux hépatites

En septembre, la lettre professionnelle IB/PN signale qu'aux États-Unis, des procédures judiciaires viennent d'être engagées contre la firme Cutter et des banques de sang à la suite de transmissions du HTLV-III par les dérivés sanguins.

Des médecins australiens signalent 4 cas d'enfants prématurés, transfusés le même jour avec le sang d'un donneur homosexuel qui s'est avéré porteur d'anti-HTLV-III. L'un a développé un SIDA, et les trois autres des désordres proches ou précurseurs du SIDA. Trois sont morts. Les auteurs notent que dans le cas de prématurés, au système immunitaire incomplet, le délai de latence généralement observé entre l'infection et la maladie clinique est absent. Ils recommandent de limiter les transfusions chez les prématurés, de ne pas fractionner les dons en "unités pédiatriques" et en cas de nécessité, de transfuser du sang de donneurs de sexe féminin (O'Duffy & Isles, 1984)[91].

Le 13 décembre, un article de *Nature* rend compte des difficultés rencontrées par les producteurs de tests de dépistage de l'anti-HTLV-III aux États-Unis. Un premier essai de chacun des 5 tests en cours de développement sur 6 000 prélèvements de sang et de plasma fait apparaître une grande hétérogénéité dans le taux de détection de séropositifs ; des confirmations en Western Blot font apparaître un taux de faux positifs de l'ordre de 1 pour 10. Un responsable de la FDA indique qu'il ne s'agissait que d'un test préliminaire, et que certaines compagnies ont davantage que d'autres des progrès à faire. On estime cependant que les tests seront approuvés et disponibles au premier trimestre 1985. Un taux de 1 faux positif sur 10 positifs *« implique que jusqu'à 4 000 donneurs pourraient être par erreur identifiés comme porteurs de l'anticorps chaque année »*. Un responsable de l'ARC exprime son inquiétude face à la perspective que les tests soient lancés sur le marché avant que ce problème de faux positifs ne soit résolu, et critique l'activisme du ministre de la santé ; selon lui, les mesures d'éviction des donneurs à risque ont déjà significativement amélioré la sécurité de la transfusion, et il n'y a pas lieu de faire preuve d'autant de précipitation pour une mesure qui *« n'améliorera que d'une façon assez limitée »* cette sécurité. L'auteur de l'article note en conclusion que le

---

91 Ces décès vont entraîner en Australie la mise en place immédiate d'une stratégie nationale de lutte contre le SIDA, comportant l'obligation pour les donneurs de s'engager à ne pas présenter de facteurs de risque sous peine d'amende. Les autorités sanitaires se rapprochent du ministère américain de la santé pour pouvoir bénéficier des tests de dépistage dès qu'ils seront autorisés (Krever, 1997).

test pourrait présenter des problèmes essentiels : l'antigène utilisé par le test est fragile et pourrait être détruit par le processus de production, et certains porteurs du virus pourraient ne pas avoir d'anticorps ; une meilleure approche pourrait être la recherche directe de l'antigène dans le sang du donneur (Budiansky, 1984b).

Dans le même numéro, un article signale que les autorités britanniques, qui viennent d'inaugurer un nouveau centre de fractionnement[92] et projettent la production de concentrés chauffés, rencontrent des problèmes dans l'information des donneurs de sang : les documents sont incomplets et ne sont pas toujours distribués de crainte d'effrayer les donneurs (Barnes, 1984).

En Allemagne fédérale, les mesures à prendre pour renforcer la sécurité des concentrés anti-hémophiliques font l'objet de vifs débats entre les pouvoirs publics, les établissements de transfusion et les industriels du fractionnement. En octobre, la lettre professionnelle IB/PN a rapporté selon certaines rumeurs, les producteurs américains de dérivés sanguins s'interrogeaient sur l'intérêt que présenterait le marché allemand si les mesures envisagées par les autorités étaient effectivement prises. En décembre, elle croit savoir que l'Institut fédéral de la santé va demander que tout le facteur VIII produit à destination de l'Allemagne soit chauffé à compter du 1er janvier 1985 ; en revanche, le projet d'imposer le dépistage des anti-HBc est abandonné ; mais tous les plasmas devront être testés pour l'anti-HTLV à compter de juillet 1985. Elle indique par ailleurs que sur le marché américain, les concentrés non chauffés ne sont plus que rarement achetés par les hôpitaux ; leur prix varie entre 7,5 et 10 cents, contre 10,5 à 15 cents pour les concentrés chauffés (IB/PN, 12/84).

En fait, l'Institut opte pour un compromis : l'inactivation virale n'est pas rendue obligatoire, mais les producteurs devront, à partir du 1er mars, préciser sur leurs produits qu'ils comportent un risque de contamination par l'hépatite et « *plus rarement* » par le SIDA ; ils devront indiquer s'ils ont été inactivés, et par quelle méthode. Cette décision suscite de nouvelles critiques d'Immuno, qui regrette que les produits non chauffés n'aient pas été interdits[93]. Par ailleurs, l'Institut décide effectivement que le dépistage de l'anti-LAV-HTLV-III devra être mis en œuvre le 1er juillet 1985.

Sur le front de l'hépatite, le TTVG publie fin décembre une analyse approfondie de ses données consacrées à l'intérêt du dépistage de l'anti-HBc. Il apparaît que les donneurs (bénévoles) porteurs de l'anti-HBc (5,1% des donneurs) sont deux fois plus impliqués dans les hépatites non-A non-B post-transfusionnelles que les autres. Plus d'un tiers des receveurs contaminés à reçu au moins une unité anti-HBc positive. D'autre part, seuls 8,6% des donneurs anti-HBc positifs ont aussi des ALT supérieures à 45 UI : les deux marqueurs ne se recouvrent

---

92 Mais les autorités subissent les critiques de l'association des hémophiles, qui juge que les besoins des hémophiles ne seront couverts qu'à hauteur d'un tiers.

93 Krever, 1997, p. 858 ; Huriet, 1992, p. 99.

donc pas. Enfin, 60% des hépatites les plus graves (mesurée par l'ampleur de l'élévation des transaminases) sont consécutives à la transfusion de sang HBc positif ou de sang issu d'un donneur ayant des ALT supérieures à 45 UI.

> *« En l'absence de test spécifique de l'hépatite non-A non-B, on devrait considérer le dépistage de l'anti-HBc comme moyen de réduire le risque de l'hépatite chez les receveurs de sang [...] Un inconvénient majeur de l'anti-HBc est la forte prévalence de ce marqueur dans la population. Si ce dépistage était utilisé plutôt que celui des ALT, on devrait exclure près de deux fois plus de donneurs pour réduire le même risque (5,1% contre 2,8%). Combiner les deux dépistages augmenterait la sensibilité mais augmenterait encore le nombre d'unités à rejeter. Dans notre étude, près de 8% des dons auraient été perdus si l'on avait recherché l'anti-HBc et les ALT élevées [et les receveurs auraient toujours couru un risque]. »*

Cependant, en tenant compte de l'existence d'hépatites non-A non-B non liées aux transfusions (3,3% sur 1 235 patients non transfusés), l'efficacité du dépistage, grossièrement estimée, serait de 33,3% pour l'anti-HBc, de 47,4% pour l'ALT et de 61,2% pour les deux marqueurs. Au regard de ces données, et de la plus forte perte de dons avec l'anti-HBc, *« l'avis du groupe d'étude est que le dépistage de l'ALT doit être favorisé par rapport à celui de l'anti-HBc »* (Stevens & al., 1984).

Dans un éditorial qui accompagne cet article, Alter et Holland, des NIH, saluent cette étude[94] mais jugent que son interprétation réclame une discussion plus approfondie. En particulier, la question clé est celle de l'efficacité du test de l'anti-HBc.

> *« Malheureusement, l'efficacité réelle ne peut être déduite de cette étude, ni des études précédentes sur l'ALT parce qu'il n'y a pas eu de test contrôlé et randomisé comparant le sang testé au sang non testé. [...]*
>
> *Il y a trois réponses à la question du dépistage de l'anti-HBc et de l'ALT :*
>
> - *La première est de décider que les données existantes ne permettent pas de conclure, et qu'au vu des problèmes de non spécificité, d'incertitude du diagnostic, de responsabilité vis à vis du donneur, de standardisation des test, de perte de donneurs, il vaut mieux ne pas adopter ces dépistages pour l'instant.*
> - *La seconde serait de décider que, bien que les données ne soient pas définitives, elles sont scientifiquement valides, et dans l'ensemble, suffisamment irrésistibles pour justifier le dépistage de tous les dons dès à présent. Implicitement, cette position fait l'hypothèse que si une erreur d'interprétation doit être faite, il vaut mieux qu'elle bénéficie à la sécurité du receveur et que la non application de ces dépistages serait éthiquement injustifiée.*

---

94 *« une étude prospective et contrôlée superbement conduite de l'hépatite post-transfusionnelle »*

– *La troisième est que les données sont incomplètes, mais suffisamment établies pour qu'une réponse définitive soit recherchée. Cette option considère implicitement qu'une étude non randomisée n'a pas la même valeur qu'une étude randomisée. Elle considère aussi qu'une erreur d'estimation de l'efficacité n'est pas bénigne, et pourrait considérablement desservir les donneurs, le complexe transfusionnel et même les receveurs pour lesquels il pourrait y avoir moins de sang, plus coûteux. Bien que l'on puisse arguer que [cette position] n'est pas éthique, l'histoire a montré qu'il pourrait être également non éthique de ne pas effectuer l'étude nécessaire ; une étude randomisée et contrôlée devrait être lancée le plus tôt possible.*

Notre opinion est que la troisième option est la plus défendable » (Alter & Holland, 1984).

La situation en France à la fin de l'année 1984

L'autosuffisance en vue ?

Fin 1984, les efforts menés par le réseau transfusionnel et les centres de fractionnement pour accroître l'autosuffisance en dérivés sanguins commencent à porter leurs fruits, comme le montre un bilan effectué par le Dr Garretta[95].

En 1983, la production nationale s'est élevée à 31,4 millions d'unités, contre 11,5 millions en 1982 ; et fin octobre 1984, elle atteint déjà près de 35 millions. Le CNTS assure 51% de cette production, Lille 29%, Bordeaux 8%. En tenant compte du cryolyophilisé, la production du fractionnement national devrait atteindre plus de 61 millions d'unités de facteur VIII en 1984[96]. Les importations de concentré standard de facteur VIII ont cessé au cours du 1er trimestre 1984 : *« ceci confirme l'efficacité du bénévolat du don du sang et la non commercialisation des produits sanguins »*.

Cependant,

« la consommation de facteurs anti-hémophiliques par les hémophiles paraît atteindre un plateau sinon décroître [à la mi-novembre 1984 alors qu'elle croissait de 20% par an entre 1978 et 1983]. Si l'on se souvient que le thème des deux dernières assemblées générales de l'AFH était la prophylaxie, cette tendance générale peut étonner. »

Le Dr Garretta avance plusieurs explications possibles : le recours plus important aux cryo-congelés suite à l'autorisation du PDC, la sensibilisation des cliniciens au coût du traitement, le remplacement du facteur VIII par les complexes activés pour le traitement des hémophiles

---

95 publié début 1985 dans la revue de l'ADTS

96 La production est passée de 38 Mu en 1982 à 55 Mu en 1983. En 1984, la forte hausse des concentrés s'accompagne d'une diminution de la production de cryolyophilisé.

avec inhibiteurs, une diminution de la fréquence des interventions orthopédiques ; enfin, *« la crainte du SIDA, qui demeure une préoccupation majeure de la communauté hémophilique, joue sans nul doute un rôle »*. Il serait nécessaire de mieux cerner les causes réelles de cette stabilisation.

En dépit des progrès réalisés sur le facteur VIII standard, la petite taille du fractionnement français ne lui permet pas de mener les mêmes actions de recherche que les firmes privées.

> *« [Des partenariats et des échanges sont donc nécessaires pour] éviter de réinventer ce qui a déjà été découvert afin de consacrer nos moyens pour aller au-delà. Nous devons faire face à des problèmes majeurs : à court terme, l'apparition de produits à risque de contamination virale atténuée, et à moyen terme celle du facteur VIII de génie génétique. »*

S'agissant des premiers, le Dr Garretta indique qu'il faut distinguer le cas des hépatites non-A non-B de celui du SIDA, la sensibilité des virus aux différentes méthodes d'inactivation apparaissant différente. Deux essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité des produits chauffés (l'un pour l'hépatite non-A non-B, l'autre pour tester la possibilité de normaliser les bilans immunologiques). *« 1985 devrait nous permettre d'une part de préciser notre position par rapport à ces questions, et d'autre part d'obtenir les moyens de mettre en œuvre correctement les décisions correspondantes »*. Enfin, il indique que les premiers résultats d'une étude multicentrique sur la situation des patients polytransfusés montre l'importance de la séropositivité LAV dans l'apparition des anomalies immunologiques (Garretta, 1985).

À Paris, les CTS de l'Assistance Publique augmentent significativement leur activité de collecte propre. Alors que l'année 1983 avait vu une diminution de près de 4% des prélèvements, ceux ci augmenteront de 11% en 1984. La croissance proviendra essentiellement du développement des collectes de rue, qui s'accroissent de près de 30%, pour représenter 44% de la collecte totale de l'Assistance publique (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 18)[97].

À la fin de l'année, le départ du Pr Soulier de la direction générale du CNTS est suivi de la démission du Pr Bernard du conseil d'administration. Il est remplacé en décembre par le Pr Ruffié, qui achève la rédaction de son rapport sur les réformes à apporter au RTF pour lui permettre de relever le défi des biotechnologies.

Faut-il revoir les mesures de prévention contre le SIDA ?

Le 8 octobre, le LNS organise une réunion sur la sécurité biologique des produits humains. Le Dr Brunet fait un point sur l'épidémiologie du SIDA. Il indique que c'est un problème sérieux, qui ne

---

97 Le centre de secteur de la Pitié Salpétrière-Hôtel Dieu passe de 7 505 à 24 634 prélèvements sur la voie publique (soit 65% de sa collecte), celui de Broussais-Cochin-St Vincent de Paul de 10 537 à 12 930 (soit

cesse d'augmenter ; la maladie essaime dans d'autres milieux (hémophiles, transfusés). Il indique que le virus est inactivé par un chauffage à 56°C pendant une heure, et qu'à l'étranger les concentrés chauffés sont commercialisés[98]. Il signale que des essais sont en cours dans les centres de fractionnement, mais que l'activité peut diminuer de 50%. Le LNS propose la mise en place d'une étude commune avec les centres de fractionnement afin de déterminer la meilleure technique (chaleur, alcool, détergents, ultrasons), la validation de l'inactivation serait assurée par l'Institut Pasteur (CICJR, 1998, p. 163). S'agissant du test de dépistage des anticorps, il devrait être disponible fin 1985 (OBJ, 1999, p. 106).

En octobre, JA Levy fait une conférence à l'Institut Pasteur sur l'impact du chauffage sur l'ARV, son rétrovirus associé au SIDA. Le virus est tué par le chauffage à 68°C pendant 72 heures. Selon le *Quotidien du médecin*, des producteurs de facteur VIII s'intéressent à ce procédé, mais il faut éviter d'inactiver le facteur VIII par ce chauffage prolongé (18/10/84).

Le *Quotidien du médecin* signale aussi que les donneurs australiens doivent désormais signer une déclaration comme quoi ils ne présentent aucun risque vis à vis du SIDA, et qu'un virologue britannique réclame que les homosexuels ne soient plus autorisés à donner leur sang ; à la suite du décès d'un hémophile contaminé par du plasma, les autorités anglaises lancent une vaste campagne d'information. Interrogé, le Dr Habibi indique que la France a pris des mesures efficaces depuis juin 1983, et que les CTS ont la responsabilité de la mise en application de ces mesures. Dans aucun cas ne sont envisagées des mesures coercitives qui ne pourraient d'ailleurs venir que du ministère de la Santé (20/11/84). Quelques jours plus tard, le journal signale que les autorités britanniques viennent d'annoncer qu'à partir d'avril 1985, le plasma destiné à la fabrication de certains dérivés sanguins sera chauffé ; cette pasteurisation présente l'inconvénient de détruire partiellement le pouvoir de coagulation du facteur VIII, et de nécessiter une quantité beaucoup plus importante de ce produit dans le traitement de l'hémophilie. Il indique également que les mesures d'éviction des donneurs à risque seront renforcées, et que la Grande Bretagne espère atteindre l'autosuffisance en facteurs de coagulation avant fin 1986 (28/11/84).

Le 22 novembre, la CCTS traite de la *« prévention des risques de transmission du SIDA par transfusion sanguine »*[99]. Le Dr Brunet indique que *« le SIDA se développe de façon épidémique »*. 2% des 7 000 cas américains sont liés à la transfusion sanguine, et 52 hémophiles

---

42% de sa collecte). Le premier centre collecte notamment dans le quartier Beaubourg, le second au Forum des Halles et dans le Quartier Latin.

98 L'origine de cette information sur le chauffage à 56°C n'est pas connue. J. Levy a testé une température de 68°C pendant des durées très supérieures. En janvier 1985, l'équipe française signalera une inactivation in vitro par un chauffage à 56°C pendant 20 minutes. Le Dr Brunet est très vraisemblablement informé des travaux en cours.

99 Extrait du compte rendu publié par IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 95. Sont notamment présents les Prs Ducos, Goudemand, Streiff, Cotte (Marseille), les Drs Habibi, Genetet, Meyer (Strasbourg), Saint Paul, Saleun, ainsi que les Drs Netter et Chippeaux du LNS et le Dr Broyelle de l'IGAS. Le Pr Soulier, qui a quitté le CNTS, est absent. Le Dr Garretta, qui n'en est pas membre, ne fait pas partie des personnes invitées.

sont atteints, ce qui représente une fréquence de 3,6 ‰ chez les hémophiles A et de 0,6 ‰ chez les hémophiles B. En Europe, les 17 hémophiles atteints représentent 3% des 560 cas déclarés. En France, on compte 3 transfusés et 2 hémophiles parmi les 221 cas décelés.

« La situation évolue rapidement. Il semble que les dispositions de la circulaire du 20 juin 1983 aient été peu appliquées. En France, le débat a été relancé suite à des mesures de sécurité envisagées par des pays comme l'Allemagne et la Grande Bretagne. L'Australie a déjà imposé l'obligation pour les donneurs de sang de signer une déclaration attestant qu'ils ne sont pas atteints par le SIDA. Les enfants recevront de préférence du sang prélevé chez les femmes. Il semble nécessaire de mener une réflexion afin d'accroître l'efficacité des mesures existantes dans les trois directions suivantes :

- *une nouvelle campagne d'information devrait être entreprise afin de resensibiliser les CTS au problème du SIDA ;*
- *les possibilités de dépistage devront être étudiées compte tenu de la mise au point prochaine de tests diagnostiques par des firmes françaises et américaines. Ces tests ne semblent pas actuellement tout à fait satisfaisants. En effet, les résultats préliminaires de deux études prospectives portant sur des receveurs de transfusion et des homosexuels ont montré que 10% des porteurs d'anticorps contre le virus ont développé un SIDA clinique dans les 5 ans. Ces tests ne renseignent pas sur les possibilités de contagion des porteurs d'anticorps. Le dépistage direct de l'antigène ne pourra intervenir que dans un délai plus long ;*
- *enfin, il semble nécessaire d'étudier les mesures spécifiques permettant d'assurer la sécurité des produits sanguins. Des études ont déjà été menées qui ont pu prouver une inactivation du virus après un chauffage des dérivés sanguins (68°C pendant 24 heures). Le CDC des États-Unis conclut que l'usage des dérivés non traités par la chaleur devrait être limité. »*

Le Pr Ducos souligne que *« l'efficacité des produits traités par la chaleur, dont certaines propriétés ont pu être détruites, reste à prouver »*. Le Dr Netter rapporte les résultats d'une étude anglaise faisant apparaître que les cas de SIDA chez les hémophiles traités avec des produits locaux sont *« très rares »*, alors que 30% des sujets traités avec du facteur VIII importé sont porteurs d'anticorps LAV.

« Il semble donc que les risques soient moindres en France puisque notre pays est devenu autosuffisant pour le facteur VIII. Différents procédés permettant l'inactivation du virus ont été étudiés au congrès de Munich. Les produits peuvent être traités soit par la chaleur, soit par un procédé chimique, soit par irradiation. Il convient de mettre tous les moyens en commun pour progresser dans cette recherche car maintenant les Cecos et les centres de greffes sont également concernés par les problèmes de transmission du SIDA. »

Le Dr Brunet précise que l'étude britannique a été confirmée en Belgique. Cependant, *« il faut savoir que l'autosuffisance en facteur VIII risque de n'apporter qu'une sécurité transitoire devant le développement de l'épidémie »*.

S'agissant de la sélection des donneurs, le Pr Ducos estime *« que les CTS risquent d'être accusés d'effectuer une discrimination raciale du don du sang s'ils ne prélèvent plus les Africains »*. Le Dr Brunet rappelle l'importance du problème dans le bassin du Congo : une étude a montré que 10% de la population zaïroise serait porteuse du SIDA, et la maladie ne se limite pas à des sujets à risque ; en particulier, les femmes sont plus atteintes que les hommes.

La CCTS décide de confier à un groupe de travail (Drs Brunet, Habibi, Netter, Pr Eyquem) la mission de proposer des mesures à mettre en œuvre concernant les trois points évoqués.

Le Pr Ducos signale que le secrétariat d'État à la Santé demande s'il faut maintenir le dépistage systématique de la syphilis sur les dons du sang, dont *« la réalisation paraît disproportionnée avec le risque de transmission »*. La SNTS a examiné cette demande, et il convient de relever que le Conseil de l'Europe préconise toujours cet examen, qu'il *« peut constituer pour certains donneurs une motivation dans la mesure où il est gratuit »*, que l'abandon de ce dépistage devrait être annoncé officiellement, *« ce qui pourrait entraîner des réactions de la part des receveurs potentiels »* et que ce dépistage permet d'éliminer des sujets à risque pour d'autres maladies transmissibles. De plus, ce test participe de la médecine préventive : la moitié des donneurs dépistés ne savaient pas qu'ils étaient positifs. Pour le Dr Brunet,

> *« l'argument de la motivation de certains donneurs est contradictoire puisque cela voudrait dire que les sujets à risque viendraient donner leur sang pour bénéficier d'examens gratuits. Pour des raisons financières, il convient de se demander si l'on ne pourrait pas substituer au dépistage de la syphilis des nouveaux tests permettant d'accroître la sécurité transfusionnelle. »*

Le Pr Eyquem indiquant que 40 000 nouveaux cas de syphilis se déclarent chaque année, le Pr Ducos rétorque que *« le nombre des hépatites non-A non-B est comparable. Environ 60% d'entre elles évoluent vers des hépatites chroniques »*. La CCTS se prononce dans l'immédiat pour le maintien du dépistage systématique de la syphilis.

À l'issue d'un colloque européen qui s'est ténu dans ses locaux du 20 au 22 novembre, l'Institut Pasteur publie un communiqué de presse :

> *« Un consensus des experts présents s'est dégagé sur les points suivants : [...] les virus LAV et HTLV-III sont identiques et sont considérés comme la cause primaire de la maladie. Il existe un nombre important de porteurs sains de virus qui peuvent diffuser le virus par des transfusions ou l'utilisation de produits dérivés du sang, comme les facteurs antihémophiliques. Le nombre de ces porteurs asymptomatiques peut atteindre plus de dix fois le nombre des malades. Cette situation est préoccupante et nécessite la prise urgente de mesures de santé publique permettant la détection de*

ces porteurs sains au niveau des centres de transfusion. Parmi ces mesures, la mise au point d'un test de dépistage sensible et sûr des anticorps contre le virus est une des toutes premières priorités. Les données statistiques sont encore trop fragmentaires pour que l'on puisse déterminer avec précision les chances qu'un porteur sain de développer le SIDA. Des recherches intensives sur le mécanisme par lequel le virus induit soit le SIDA, soit une maladie bénigne, soit une infection inapparente [...] sont nécessaires » (OBJ, 1999).

Quelques jours plus tard, Institut Pasteur Production présente, *« en première mondiale »* son kit de dépistage Elisa lors d'une réunion professionnelle à Paris. Le *Quotidien du médecin* indique cependant que l'Institut ne peut toujours pas commercialiser son kit : *« il doit éliminer le problème des faux positifs survenus fréquemment sur des tests de ce type à l'étranger »*. Le marché est estimé à 80 millions de tests à 2 $ pièce. Le test sera mis à disposition d'une dizaine de sites en janvier afin de valider le produits et d'établir des statistiques sur la fréquence du LAV. La commercialisation est prévue pour le printemps 1985. IPP attend une modification de la nomenclature des actes biologiques. Cependant, la crainte d'une explosion des actes provoque des réticences (05/12/84).

En décembre 1984, l'enquête menée à l'Assistance Publique[100] sur l'origine des produits injectés à une femme décédée du SIDA suite à une transfusion en région parisienne permet de retrouver, sur 63 des 73 donneurs impliqués, un donneur présentant des anticorps contre le LAV. Marié, sans facteur de risque connu, son état clinique est normal[101]. Dans un autre CTS de l'AP-HP, celui de Cochin, le Dr Pinon, associé au Dr Leibowitch, vient d'achever un premier dépistage expérimental du HTLV-III sur 2 000 donneurs de sang : 10 sont séropositifs.

Le 27 décembre, AM Couroucé exprime à L. Montagnier son désir de recevoir des tests de dépistage :

« [...] Je me permets de vous rappeler, comme je l'ai fait plusieurs fois depuis plus d'une année, que nous sommes très désireux de ne pas rester passifs devant ce nouveau et grave problème de la transfusion. Si, grâce à vous et à votre équipe, nous avons beaucoup appris sur les receveurs de produits sanguins, nous ne savons toujours rien sur les donneurs. Un test Elisa, même non standardisé, aurait pu et pourrait encore aujourd'hui être utilisé (en collaboration avec votre équipe) pour tenter de cerner les populations les plus à risque et apporter quelques éléments d'information sur la fréquence de l'anti-LAV dans certaines ethnies, certains groupes sociaux, et dans une population non sélectionnée. Nous sommes prêts depuis plusieurs mois à faire ce travail que nous ne pouvons réaliser puisque d'autres priorités sont données à la production virale. Vous savez que les seuls éléments concernant les donneurs de sang en France sont amenés aujourd'hui par le Dr Leibowitch avec l'HTLV-III » (in OBJ, 1999, p. 156).

---

100 au CTS de Saint Denis (géré par l'AP-HP) et à l'hôpital Saint Antoine, si l'on en croit la liste des signataires de l'article relatant ce cas.

101 L'article présentant ce cas sera publié en 1986 (Mercadier & al., 1986) ; une communication sera auparavant faite au congrès d'hématologie et de transfusion sanguine de Bordeaux, en mai 1985.

Les médecins d'hémophiles face à la séropositivité des hémophiles : quelle attitude adopter ?

Le 19 octobre[102], lors d'une réunion des cliniciens du groupe de coordination transfusion-hémophilie, ces derniers demandent qu'en application des recommandations du congrès de Rio, les hémophiles « vierges » intégrés dans les protocoles d'étude et bénéficiant des produits chauffés :

> *« Il est indispensable que ces malades puissent continuer à être traités par le seul produit déjà utilisé. Il est donc recommandé au CNTS de poursuivre l'importation de certains de ces produits (Hemophil T) sur demande et avec justification des utilisateurs » (transc. in Soulier, 1992)*

À la fin 1984, les auteurs de l'étude franco-belge remettent leur manuscrit pour publication[103]. On l'a vu, elle fait apparaître une séropositivité globale de 61,7% à Necker, de 10% à Saint Antoine et de 3,4% chez les hémophiles belges traités avec des cryolyophilisés poolés locaux. Les hémophiles A de Necker et de Saint Antoine ont été traités avec des produits français et d'origine étrangère, tandis que les hémophiles B (sauf un) ont été traités exclusivement avec des produits français. Il n'y a pas de différence significative entre les taux de séropositivité des hémophiles A et B français. En revanche, les hémophiles recevant plus de 800 UI/kg/an[104] sont significativement plus séropositifs que les autres : le taux de séropositivité atteint 79% des hémophiles intensivement traités de Necker, contre 4,4% pour les hémophiles A peu traités de Saint-Antoine. Les examens cliniques des patients font apparaître quelques hépatites chroniques B et des splénomégalies, parfois associées à des gonflements des ganglions (chez les séropositifs comme chez les séronégatifs). Des sérums remontant à 1981 ou 1982 ont été testés pour 50 patients de Necker. 18 étaient déjà séropositifs, *« indiquant que les patients étaient déjà infectés à ce moment »* ; 3 séroconversions se sont produites depuis 1982. Par ailleurs, dans l'un des groupes contrôle de l'étude, composé de 300 donneurs de sang bénévoles français, l'un d'entre eux se révèle séropositif, soit une prévalence de 0,33%.

Dans la discussion, les auteurs écrivent :

> *« Les hémophiles français ont un plus grand risque d'être séropositif parce que ces patients sont traités avec des produits français aussi bien qu'avec des produits commerciaux d'origine française et étrangère (en provenance des États-Unis, zone d'endémie du syndrome). Les résultats dans le groupe des hémophiles belges suggèrent que la séropositivité parmi les donneurs de sang belges pourrait être*

---

102 La recommandation de la NHF relative aux produits chauffés date du 13 octobre, la publication du CDC aura lieu le 26 octobre.

103 Publié en avril 1985, l'article ne mentionne pas de date de soumission ; cependant, la bibliographie ne comporte aucune référence postérieure au 26 octobre 1984.

104 ce qui *« correspond approximativement à la quantité nécessaire au traitement prophylactique, sans épisode hémorragique »*

plus faible que celle des donneurs français. [...] La séropositivité dans les sérums de 1981 confirme la présence en France du virus à cette date, et les trois séro-conversions suggère que le virus se répand parmi les hémophiles français. [...] Parmi les hémophiles étudiés, les symptômes [cliniques] observés sont rares, seuls deux séropositifs présente un syndrome lymphadénopathique. Une possibilité qui ne peut pas être exclue est que chez certains patients, la séropositivité au LAV pourrait ne représenter que la présence d'anticorps contre des protéines du virus, incidemment inactivées par les méthodes de préparation du facteur VIII ou IX. Les organismes de transfusion et les autorités de plusieurs pays ont déjà recommandé un usage limité des produits sanguins et ont pris des mesures pour réduire les dons de personnes appartenant aux groupes à risques. Certains ont suggéré de réduire le nombre d'infusions aux hémophiles. Bien que davantage d'information soit nécessaire pour établir avec certitude la signification exacte de la présence d'anticorps pour le pronostic de ces patients, on peut cependant recommander les mesures prophylactiques suivantes : dépistage de tous les dons du sang, suivi médical des séropositifs, développement de méthodes sensibles de détection des particules virales infectieuses dans toutes les préparations sanguines, tentatives d'inactivation des rétrovirus dans ces préparations[105] *» (Rouzioux & al., 1985b ; dont Couroucé, Gazengel, Vergoz, Brun-Vezinet, Klatzmann, Barré-Sinoussi, Chermann, Montagnier).*

De son côté, le groupe de spécialistes coordonné par le Dr Allain a achevé la rédaction de l'article rendant compte des résultats de la première étude MIR[106].

Le dépistage sérologique effectué sur 405 hémophiles français entre septembre 1983 et mars 1984 fait apparaître que 47% d'entre eux présentent des anticorps contre le LAV[107]. Le taux le plus élevé est observé chez les patients traités en partie avec des concentrés de facteur VIII d'origine américaine : 59,6% sont séropositifs alors que ce n'est le cas que de 33,8% des hémophiles traités avec du facteur VIII national pendant un an. Pour ces derniers, on n'observe aucune différence significative selon le type de produit utilisé l'année précédente (concentré, cryoprécipité ou absence de traitement). 43,1% des hémophiles B traités avec du facteur IX français ont des anticorps contre le LAV, alors que ce n'est le cas que de 16,3% des hémophi-

---

105 à cet égard, l'article fait référence aux travaux de l'équipe française sur l'action des désinfectants chimiques, publié fin octobre 1984.

106 D'après Allain (1993), l'article est soumis au Lancet le 7 janvier 1985, qui le refuse le 11. Il sera soumis à Blood le 7 février 1985, accepté après corrections en avril et publié dans le numéro d'octobre (Allain coord., 1985). Signé du « groupe français de recherche sur SIDA et l'hémophilie », il mentionne notamment les contributions des Drs Gazengel, Larrieu, Laurian, de L. Montagnier, C. Rouzioux, F. Brun Vézinet, et de membres des CTS de Rouen, Chambéry (Dr B. Noël) et Le Havre, ainsi que du CNTS (AM Couroucé et JY Muller).

107 Le taux de séropositivité est de 10% chez 20 thalassémiques, recevant des concentrés de globules rouges.

les A avec inhibiteurs traités avec du facteur IX étranger[108] ; l'article note d'ailleurs que les trois cas français d'hémophiles avec SIDA déclaré sont des hémophiles B. Il relève que le taux de séropositivité des hémophiles traités avec des produits nationaux est significativement plus élevé en France que celui observé en Écosse.

29% des hémophiles présentent des anomalies immunologiques ; mais l'importance des jeunes enfants dans l'échantillon[109] ne permet pas de comparer ce résultat avec les taux plus élevés généralement observés. Elles s'observent plus fréquemment chez les séropositifs, mais se rencontrent aussi chez les hémophiles séronégatifs, et sont corrélées à l'intensité du traitement.

Le sous-groupe d'experts cliniciens de l'hémophilie se réunit le 19 décembre[110]. La discussion décide d'apporter quelques amendements rédactionnels au manuscrit de la première étude MIR, puis divers travaux en cours sont évoqués.

La seconde étude MIR (suivi prospectif d'hémophiles asymptomatiques) a fait apparaître des séroconversions au LAV.

> *« Mme Rouzioux souligne l'importance des séroconversions LAV et propose de réaliser la technique du Western Blot chez ces patients de façon à étudier la répartition des anticorps anti-Gp, p25, p18, p13. Elle ajoutera les titres d'anti-LAV aux résultats. Il est décidé [...] [que] tous les échantillons recueillis au cours de contrôles périodiques seront testés en anti-LAV. [...] Mme Rouzioux pense pouvoir finir de tester les échantillons avant la fin d'avril 1985 ».*

C. Rouzioux, virologiste de l'équipe française travaillant sur le test de dépistage anti-LAV, fait le point sur le LAV : elle indique que le taux de séropositivité des donneurs est de 2 sur 225 aux États-Unis, 0 sur 1 042 en Grande Bretagne et de 1 sur 300 en France[111], et signale que le LAV a été isolé chez 6 sujets non porteurs d'anticorps. En matière de tests de dépistage,

> *« des études sont en cours pour comparer les résultats obtenus par le RIPA [méthode très sensible, NDA] et l'Elisa. [...] La signification clinique de l'anti-LAV n'est pas éclaircie et seules des preuves indirectes de la liaison anti-LAV-infectiosité existent à l'heure actuelle ».*

Quant aux tests de dépistage pour les donneurs, AM Couroucé indique que l'Institut Pasteur doit en faire parvenir 10 000 au CNTS pour évaluation. *« Les difficultés liées aux faux positifs retardent la sortie des tests américains »* et il est envisagé de contrôler les positifs par un test plus précis, le Western Blot.

---

108 L'article précise que le processus de fabrication de l'une des fractions employées, l'Autoplex, comporte une précipitation à l'éthanol à une concentration dont il a été établi fin 1984 qu'elle inactive le LAV.

109 L'âge médian des 4 groupes d'hémophiles varie entre 15,4 et 20 ans. L'article précise que le plus jeune hémophile séropositif est âgé de 15 mois.

110 Des éléments du compte rendu de cette réunion sont publiés par Allain (1993, Annexe 15). Participent notamment à cette réunion des médecins d'hémophiles (Pr Larrieu, Drs Allain, Gazengel, Laurian, Bosser, Verroust), C. Rouzioux (virologiste de l'équipe française) et JY Muller (CNTS).

111 C'est le groupe contrôle de l'étude franco-belge.

S'agissant de l'attitude à l'égard des patients, le compte-rendu indique qu'un consensus se dégage en faveur d'une non-communication des résultats du dépistage anti-LAV aux hémophiles testés.

> *« [Si le patient demande un résultat] il faut lui préciser au cours d'un entretien que la signification clinique d'une positivité est inconnue et que des études [...] sont en cours pour éclaircir ce point [...] Aucune recommandation ne peut être donnée concernant la vie sexuelle des hémophiles ».*

Le Pr Larrieu évoque l'une des études sur les produits chauffés. Sur 18 hémophiles « vierges » traités avec un concentré chauffé, aucun n'a séroconverti alors que 3 cas d'apparition du LAV ont été observés dans le groupe contrôle traité avec des produits non chauffés[112].

Le groupe décide de faire parvenir les résultats des deux études achevées (la première étude MIR et la non séroconversion des hémophiles) à la SNTS et à l'ADTS, et éventuellement au Comité national d'éthique.

> *« [...] les données recueillies sont considérées comme confidentielles et à ne pas diffuser [...] Il ne semble pas opportun de présenter ces résultats à la presse en se réservant le droit d'intervenir si des interprétations abusives se faisaient jour ».*

Dans le numéro daté de décembre de la revue de l'AFH[113], A. Leroux signe un éditorial intitulé « Nouveaux espoirs... » :

> *« Il est réconfortant, en ce début d'année, de pouvoir tenir des propos qui ne relèvent pas seulement du genre conventionnel des vœux [...] mais s'appuient sur l'avenir, sur des espoirs fondés sur des faits tangibles.*
>
> *Conscients depuis toujours que toute thérapeutique prolongée comporte des risques, ébranlés par l'épreuve du SIDA, nous avons tous, hémophiles et parents d'hémophiles, ressenti de façon plus ou moins vive, plus ou moins précise, que nous devions pouvoir bénéficier des produits antihémophiliques présentant moins de risques secondaires.*
>
> *Certains même, confondant à tort l'essentiel et l'accessoire, ont fortement réduit l'utilisation des concentrés – les statistiques de la consommation le prouvent – prenant ainsi le risque d'aggraver leur état hémophilique pour se préserver d'inconvénients hautement hypothétiques.*
>
> *Le vœu de disposer de produits plus sûrs dès 1985 peut désormais être formulé sans crainte d'être démenti par les experts ou pire, par les faits. Les produits*

---

112 Il s'agit de l'étude sur l'efficacité de l'Hemophil T (Hyland), dont les résultats seront publiés le 2 février (Rouzioux & al., 1985a). Les hémophiles ont été traités de décembre 1982 à juin 1984. Le compte rendu de la réunion publié par Allain (1993, p. 171) mentionne 3 cas de séroconversion, l'article publié indiquera 5 cas sur 29 hémophiles ayant reçu des concentrés américains non chauffés. Outre L. Montagnier, les autres signataires sont deux médecins d'hémophiles de Milan, V. Carnelli et PM Manucci, et un médecin de Bruxelles, G. Rolland. Le Dr Gazengel et le Dr Pommereuil sont remerciés *« pour avoir fourni des sérums supplémentaires »*.

113 Ce numéro ne sera diffusé que début 1985 (il comprend notamment le fac-similé d'un article de Santé-magazine daté de janvier 1985).

chauffés, dont j'avais, avec prudence, mentionné l'existence dans la précédente revue, ont désormais fait leurs preuves, ce qui n'était pas encore le cas lors du congrès de Rio. Ce nouveau type de fabrication réduit très fortement les chances de contamination virale des concentrés produits, éliminant notamment avec une grande probabilité la présence des rétrovirus liés au SIDA.

Autre progrès d'application très proche : un test sera généralisé pour détecter, lors des prélèvements chez les donneurs, les plasmas à risques.

En résumé, tout est réuni pour que très rapidement les produits que nous utilisons, que nous devons utiliser, soient plus sûrs grâce à un meilleur contrôle lors de la collecte et à une amélioration technologique au niveau de la production.

Il va de soi que des étapes seront nécessaires pour que toute notre production nationale bénéficie de ces améliorations ; mais nous savons que les responsables de la transfusion française ont déjà prévu les mesures nécessaires pour intégrer ces données nouvelles.

Nous ne manquerons pas de suivre avec eux l'évolution de la situation, sachant qu'il conviendra sans doute, dans un premier temps, d'étendre le volume des importations des produits chauffés pour satisfaire les besoins que nos conseillers médicaux auront jugés prioritaires. [...] »

La revue reproduit également un article de Santé Magazine consacré au Centre de traitement de l'hémophilie de l'hôpital Necker, intitulé *« Un hôpital-école contre l'hémophilie »*.[114] L'article présente notamment les enjeux du traitement des hémophiles, particulièrement sa précocité, et décrit l'approche prophylactique, dont il mentionne les inconvénients :

« des hépatites risquent toujours d'être transmises [...] Enfin – l'irruption du Sida a fait éclater cette question au grand jour – la multiplicité des perfusions peut créer des déficits de l'immunité, c'est à dire des défenses de l'organisme contre les agressions microbiennes. Ce problème reste minoritaire et le SIDA rarissime. Mais il suffit à faire hésiter devant la prophylaxie systématique. Il n'en reste pas moins qu'à Necker, on y a recours dès que les perfusions atteignent un certain niveau de fréquence, parce qu'alors les risques sont les mêmes. »

La revue rend compte de la réunion du comité régional Midi Pyrénées de l'AFH, le 10 novembre, en présence d'A. Leroux[115]. Parmi les principaux points abordés, le rédacteur indique

« SIDA : le contrôle des produits distribués en France est renforcé. Des tests pour les donneurs de sang sont mis en place. Produits antihémophiliques : aucune importation de super VIII cette année. La consommation a baissé de 20%. [...] Congrès de Rio : Comptes rendus cliniques sur l'utilisation de produits chauffés :

---

114 Le Dr Gazengel est citée après le nom du rédacteur, comme « consultant médical ».

115 Le compte rendu note *« on déplora l'absence de la plupart des médecins directeurs des CTS »*.

le chauffage pourrait inactiver virus et antivirus [...] Coût du traitement : [...] M. Leroux [...] doit exposer prochainement ce problème au ministre de la santé dont il a déjà obtenu un rendez-vous. ».

À Cochin, un premier dépistage des hémophiles est achevé à la fin de l'année[116]. Il fait apparaître que 55% d'entre eux sont porteurs de l'anti-HTLV-III.

FACE AUX FUTURS MOYENS DE PRÉVENTION, ATTENTE ET PRÉPARATIFS

Fin janvier 1985, l'équipe française et l'équipe américaine de R. Gallo publient la séquence génétique du HTLV-III et du LAV[117]. Lors d'une conférence de presse à l'Institut Pasteur, L. Montagnier insiste sur certaines différences structurelles entre le LAV et les HTLV-I et HTLV-II, qui conduisent à faire du LAV un rétrovirus spécifique, n'appartenant pas à la famille des HTLV.

Quelle politique pour réduire les risques des receveurs ?

Faut-il mettre en place un dépistage sérologique de l'anti-LAV/HTLV-III chez les donneurs ?

Début 1985, le Dr Bove note dans un éditorial que les preuves s'accumulent en faveur d'un lien entre le HTLV-III ou le LAV et le SIDA, et que des tests seront bientôt disponibles.

« Demeure inconnue – et très préoccupante – la fréquence avec laquelle les anticorps seront trouvés chez les donneurs. Les estimations actuelles sont de moins de 1%, mais même ce taux posera des problèmes jusqu'à ce que nous sachions ce que signifie la positivité. Les banques du sang devront trouver des moyens pleins de tact pour conseiller les donneurs. » (Bove, 1985)

Une brève de *Nature* signale que l'AABB, tout en reconnaissant les incertitudes affectant encore les tests en cours de développement, a recommandé que le dépistage soit généralisé et que les donneurs soient informés du résultat. Cela a suscité de fortes réserves de nombreux responsables de la transfusion, en raison du grand nombre de faux positifs détectés par ces tests, et du manque de connaissance sur la signification de la séropositivité : il est possible qu'un porteur de l'anticorps ne contracte jamais le SIDA. L'AABB estime que l'obtention des données scientifiquement établies prendra des années. La FDA devrait recommander que tous les dons positifs soient retestés (confirmés) par une méthode très sensible, comme le Western Blot (10/1/85).

Le 11 janvier, le CDC publie une recommandation provisoire de la FDA et des NIH relative

---

116 D'après OBJ (1999), le Dr Sultan dispose de résultats en novembre 1984.

117 La presse française insiste largement sur le fait que la séquence française a été publiée trois jours avant la séquence américaine.

au dépistage des anticorps contre les virus causant le SIDA. Ce texte rappelle qu'on ne sait pas quel est le délai de production des anticorps après contact avec le virus (de 4 semaines à 6 mois), et que *« la majorité des adultes infectés ne développent pas le SIDA dans les 5 ans suivant l'infection »* : selon deux études, de 5% à 19% des homosexuels séropositifs ont développé un SIDA 2 à 5 ans après découverte de la présence d'anticorps, et 25% de plus ont développé des symptômes associés au SIDA. S'agissant du dépistage, la méthode Elisa va détecter beaucoup de faux positifs : les tests positifs devront donc être retestés par Elisa avant que le donneur soit informé. Si le second test est négatif, une autre méthode devra être employée. Lorsque la séropositivité est confirmée, le donneur doit être informé.

> *« Actuellement, la proportion des donneurs séropositifs qui ont été infectés par le virus est inconnue. Il est donc important d'insister auprès du donneur qu'un test positif n'est qu'un résultat préliminaire qui peut ne pas représenter une véritable infection ».*

Les donneurs séropositifs doivent faire l'objet d'un suivi médical destiné à évaluer s'ils sont effectivement infectés (examen des facteurs de risque, tests sérologiques, recherche du virus, dépistage des partenaires sexuels).

> *« Un individu dont on pense qu'il est probablement infecté doit être informé que le pronostic à long terme est inconnu. Cependant, les données issues d'études sur les homosexuels indiquent que la plupart resteront infectées » (MMWR 11/01/85).*

Un long article d'information du *JAMA* du même jour indique que la mise en place du dépistage de l'anti-HTLV-III chez les donneurs de sang est imminente, mais que des problèmes complexes demeurent (Goldsmith, 1985). Un responsable de la FDA insiste pour que l'on ne parle pas de test de dépistage du SIDA : *« Tout ce que nous savons pour le moment, c'est qu'un séropositif a été exposé au virus, et que son sang ne doit pas être utilisé pour des transfusions »*, car si l'on est pas sûr qu'un tel sang transmet le virus, personne ne peut assurer qu'il ne le transmet pas. Pour le Dr Novick professeur de biologie à Yale :

> *« nous ne savons pas si la présence de l'anticorps est corrélée au pronostic, à la capacité à transmettre le virus, ou à la possibilité de contracter le SIDA sous l'influence de cofacteurs environnementaux ou individuels ou celle d'expositions répétées. On ne connaît même pas la signification de la séronégativité : la virémie peut être transitoire ou intermittente, des cofacteurs peuvent inhiber la culture du virus chez certains sujets, certaines manifestations du SIDA peuvent être déclenchées par les conséquences d'autres infections et être sans lien avec une infection chronique ou une virémie. [...] Aucune mesure individuelle et aucune politique de santé publique ne peuvent être rationnellement prises pour l'instant sur la base d'une séropositivité ».*

Le problème des faux positifs est jugé *« significatif »*, *« énorme »* ou *« très sérieux »* par de

nombreux officiels de la santé, parmi lesquels le Dr Curran, responsable du SIDA aux CDC. Le Western Blot est un test de confirmation technique et coûteux en main d'œuvre, et l'on espère une amélioration prochaine des tests. Les cinq fabricants américains retenus par les autorités espèrent aboutir début 1985. Le sixième, qui travaille avec l'institut Pasteur, pense que son test anti-LAV sera disponible dans la première moitié de l'année. Quant à la FDA, elle se tient prête à examiner immédiatement toute demande d'autorisation, son objectif étant de rendre les tests disponibles pour les banques de sang le plus rapidement possible. Les producteurs visent cependant un marché plus large, aux USA et à l'étranger, où la demande est importante. Le manque de certitude sur la signification de la séropositivité renforce l'importance de la sensibilité et de la spécificité du test.

De nombreuses craintes sont émises sur la confidentialité des résultats du dépistage, et sur l'impact qu'il pourrait avoir en matière de droits civiques des séropositifs, des homosexuels et des groupes à risques. Le Dr Sonnabend, microbiologiste et président du comité scientifique de la fondation contre le SIDA de la ville de New York, *« n'est pas convaincu que le HTLV-III est la cause nécessaire et suffisante du SIDA »*, et pense que l'on accorde trop d'importance à un test dont on ne connaît ni la spécificité ni la sensibilité, alors que l'on ne tient pas compte des nombreux cofacteurs qui interviennent dans le déclenchement de la maladie. En Californie, certains responsables n'excluent pas de signaler les donneurs séropositifs, afin qu'ils soient ajoutés à la liste des donneurs exclus en raison d'antécédents d'hépatites. À New York au contraire, cette possibilité est fermement exclue.

L'AABB et l'ARC ont l'intention de tester tous les dons. Le test coûtera entre 2$ et 4$, et sera appliqué sur près de 12 millions de dons annuels. Mais le coût total du dépistage, incluant le personnel et les équipements, le recrutement de nouveaux donneurs, le conseil aux séropositifs et leur suivi médical est biologique demeure inconnu.

Un autre risque est celui de voir des personnes à risque venir donner leur sang pour bénéficier d'un test de dépistage ; en raison de la possibilité de faux négatifs, cela aurait des conséquences très néfastes sur la sécurité de la transfusion sanguine (Goldsmith, 1985).

Aux USA, alors que la mise en place du dépistage apparaît imminente, l'American Blood Commission organise fin janvier une conférence sur les implications de cette mesure. On y évoque notamment le problème des dons antérieurement faits par un donneur identifié comme séropositif, ainsi que celui des produits en stock : *« les retirer risque de réduire l'offre, ne pas les tester entraîne des risques. Et qu'arrivera-t-il si les banques du sang sont utilisées comme moyen de se faire tester par des personnes à risques ? »* Certains craignent que la mise en place du dépistage inquiète les donneurs et n'entraîne une baisse des dons qui, même limitée, serait catastrophique pour les receveurs. Les participants s'accordent pour insister sur la nécessité de bien maîtriser la mise en place et la gestion du dépistage. En particulier, il est im-

portant de prévoir une période transitoire au cours de laquelle le donneur ne sera pas informé du résultat, et où les procédures pour la vérification des tests, l'information et le conseil aux donneurs seront établies. De même faut-il encadrer réglementairement la confidentialité des données recueillies. En revanche,

> *« il n'y a pas d'accord sur la nécessité de tester les stocks : les donneurs qui en sont à l'origine n'ont pas été informés qu'un test serait effectué, et ne l'auraient peut-être pas accepté s'ils en avaient connu les implications ; mais le test des stocks est clairement dans l'intérêt du receveur » (Miller & Simon, 1985).*

Dans *Nature*, un responsable régional de la transfusion sanguine de l'ARC s'inquiète de la précipitation dont lui semblent faire preuve les autorités :

> *« J'espère que [l'obligation du dépistage ne sera pas imposée] avant que les centres [aient] l'assurance raisonnable que le nombre de faux positifs sera minimal et qu'il y ait une claire compréhension de ce que signifie un test positif. Ce dont nous avons besoin, c'est d'un test fiable, rapide, simple, peu coûteux de l'infectiosité du SIDA (pas d'une présomption de preuve d'une exposition passée au HTLV-III) [...] Les tests en cours de développement peuvent causer des inquiétudes injustifiées chez un grand nombre de donneurs en bonne santé sans exclure tous les dons pouvant transmettre le SIDA. Des données récemment présentées [...] indiquent que des individus apparemment sains peuvent porter le virus sans présenter d'anticorps » (Page, 1985).*

L'équipe américaine publie les résultats d'une étude visant à prouver que le dépistage de l'anti-HTLV-III par Elisa est une méthode sensible et spécifique. Elle a été réalisée sur des sérums de donneurs de sang américains et danois collectés fin 1981 et des sérums de malades du SIDA. La spécificité est calculée à partir de la proportion de donneurs de sang testés anti-HTLV-III négatifs, et la sensibilité à partir de la proportion de malades du SIDA testés anti-HTLV-III positifs. En fonction du seuil de positivité choisi, la spécificité du test varie de 92,6% à 99,3% et sa sensibilité de 97,7% à 96,6%. Pour un usage en transfusion sanguine, les auteurs recommandent l'usage d'un test de confirmation des sérums séropositifs (Weiss & al., 1985a).

En Allemagne, sur 6 720 donneurs de sang testés, 283 sont séropositifs en Elisa[118], mais seulement 11 en confirmation. Le taux de présence de l'HTLV-III s'établit donc à 0,16% (Schneider & al., 1985).

Aux États-Unis, la FDA publie le 11 février un mémorandum sur la mise en œuvre du dépistage. Les tests seront bientôt autorisés, et les banques du sang devraient y recourir volontairement dès qu'ils seront disponibles. Une période transitoire permettant aux organismes transfusionnels d'acquérir le matériel et de former le personnel précédera l'entrée en vigueur de l'obligation de

---

[118] 1 résultat est « fortement » positif, 31 « clairement » positif, 248 sont « douteux ».

dépistage. Cette période permettra aussi de généraliser les techniques du Western Blot, test de confirmation encore peu standardisé. Les résultats des tests ne seront pas communiqués aux donneurs pendant la phase transitoire. Les dons non testés pendant cette période devront comporter un étiquetage spécial. Les centres de transfusion devront revoir leurs procédures pour intégrer ce nouveau dépistage (Krever, 1997).

Le 13 février, un communiqué du ministère américain de la santé annonçant une prochaine réunion organisée par la FDA et le CDC sur le test de dépistage, indique :

> *« Bien que la délivrance des licences par la FDA ait été jusqu'alors attendue pour mi-février, la [ministre] dit aujourd'hui que "les producteurs ont besoin de semaines supplémentaires pour fournir les données sur la mise en œuvre du test, et la FDA aussi pour les examiner. La FDA n'autorisera bien sûr ces tests que lorsqu'elle disposera des résultats complets et confirmés des tests cliniques" D'autre part, dit-elle, " les tests ne seront autorisés que lorsque les quantités nécessaires auront été produites. Nous voulons être sûrs que lorsque la communication sur ces tests commencera, les banques du sang, les cliniques et les organismes non transfusionnels seront en mesure d'acquérir et d'utiliser ce test" ».*

Le communiqué précise que le test ne détecte que l'exposition passée au virus, et que l'on pense que *« seul un petit nombre des positifs développeront réellement la maladie »*, que le ministre a insisté sur la nécessité pour les personnes appartenant à un groupe à risque de ne pas donner leur sang, et de se faire dépister dans des centres extérieurs à la transfusion (Archives Dr Brunet).

En Allemagne, l'Institut fédéral de la santé, constatant qu'aucun test n'a encore été approuvé aux États-Unis, ni n'est disponible en Allemagne, décide de reporter du 1er juillet au 1er octobre au plus tard la date à laquelle le dépistage de l'anti-LVA/HTLV-III sera rendu obligatoire. La vente de tout produit non testé sera interdite à cette date (Krever, 1997, p. 862).

Quels produits utiliser pour la thérapeutique de l'hémophilie ?

Fin décembre 1984, un éditorial du Lancet fait le point sur les conséquences du SIDA pour les hémophiles et la transfusion[119]. L'auteur anonyme note que les anticorps ne sont pas nécessairement protecteurs, que *« la probabilité de développer un SIDA après une transfusion ordinaire est très faible »*, même s'il faut faire attention au cas des jeunes enfants. Des tests de dépistage sont en cours de développement, même s'ils ont un taux élevé de faux positifs. Une séropositivité réelle n'est ni un diagnostic du SIDA, ni une garantie de protection, ou n'exclut pas un état de porteur ; enfin, on peut supposer que des donneurs sont infectieux avant séroconversion. Mais ces tests permettront cependant d'accroître la sécurité des transfusions, et de diminuer encore *« le risque réellement très faible »*. Quant aux hémophiles,

---

[119] "Blood transfusion, haemophilia, and AIDS". *Lancet* 1984;2(8417-18):1433-5.

l'auteur rapporte les résultats des premières études de la prévalence de l'anti-HTLV-III, mais note que les travaux réalisés en Écosse *« sont cohérents avec l'hypothèse que la pathogenèse du SIDA implique quelque chose de plus que le virus du SIDA »*. Il considère que le poolage des dons pour la production des concentrés rend nécessaire des mesures de prévention additionnelles. Il rappelle que les méthodes chimiques détruisent le facteur VIII et que leur efficacité contre le LAV n'est pas prouvée. Les concentrés chauffés par chaleur sèche transmettent l'hépatite non-A non-B comme les non chauffés :

> *« il n'y a pas de données publiées sur la transmission d'hépatite par des concentrés chauffés en solution après stabilisation, mais la perte de facteur VIII (et donc le coût) est probablement très augmentée. Si la chaleur sèche est prometteuse pour inactiver le HTLV-III dans les concentrés de facteur VIII, ces concentrés ne sont pas nécessairement stériles. Leur efficacité clinique sur le SIDA et la séroconversion restent à étudier chez des patients non préalablement exposés. Cependant la gravité du SIDA justifie une approche pragmatique, et il est raisonnable de passer au facteur VIII chauffé pour l'hémophilie A. La position [pour l'hémophilie B] est moins claire : l'anti-HTLV-III et les anomalies immunologiques paraissent moins fréquentes chez les hémophiles B, bien qu'il y ait des cas de SIDA. L'effet de la chaleur sur la thrombogénicité du facteur IX n'est pas connu, mais des concentrés chauffés sont disponibles ».*

L'auteur cite les recommandations de la NHF, mais juge qu'en Grande-Bretagne

> *« [le recours à des concentrés locaux chauffés] pourrait être plus acceptable [que les cryoprécipités pour le traitement des enfants de moins de 4 ans et les nouveaux hémophiles] bien qu'ils puissent toujours comporter un risque d'hépatite non-A non-B [...] Le recours généralisé aux cryoprécipités issus de plasmaphérèse de donneurs sélectionnés [...] est probablement impraticable à une large échelle et ce dérivé ne serait pas adapté au traitement à domicile comme des concentrés chauffés ».*

L'auteur considère que les investissements en capacités de fractionnement en Angleterre et au Pays de Galles doivent être réévalués et

> *« qu'en attendant, des fonds supplémentaires seront nécessaires pour acheter des concentrés chauffés. Il serait indéfendable d'autoriser la prescription et l'usage à domicile de produits connus pour être à risque d'HTLV-III quand des préparations apparemment plus sûres sont disponibles ».*

S'interrogeant sur la nécessité de revenir à une certaine centralisation dans le traitement de l'hémophilie, l'auteur note que ces soucis de sécurité doivent être généralisés :

> *« tous les produits sanguins doivent être réévalués à la lumière de ces événements. [Si les méthodes de production des immunoglobulines et de l'antithrombine] pourraient bien inactiver l'HTLV-III, le plasminogène, le fibri-*

nogène, et tous les produits sanguins poolés et les tissus humaines doivent être regardés comme potentiellement risqués jusqu'à preuve du contraire ».

Après avoir évoqué quelques perspectives positives (le virus « *paraît avoir été identifié* », on peut à terme espérer un vaccin), l'éditorial se conclut sur la phrase suivante :

« *En attendant, nous ne devons pas oublier que la première cause de décès des hémophiles est de loin l'hémorragie* ».

Cette position du Lancet favorable à l'importation de concentrés chauffés, apparemment plus sûrs pour traiter les hémophiles de Grande-Bretagne est critiquée par des correspondants britanniques[120].

« *Notre principal souci vient des données très préliminaires et pour la plupart non publiées sur la sensibilité du virus du SIDA à la chaleur, et des dangers inconnus mais très réels du traitement de la chaleur sur des fractions de protéines impures [Le chauffage agrège les protéines et] le concentré va [...] augmenter l'immunogénicité du facteur VIII et donc augmenter la propension à la production d'anticorps [...] ce qui compliquera le traitement futur de l'hémophilie et mettra en danger l'approvisionnement limité en facteur VIII. Il y a donc un danger considérable que les bénéfices non prouvés du chauffage soient contrebalancés par ses risques potentiels, dont l'un, l'anticorps circulant, sera irréversible [...]* ».

« *[Il est] très peu vraisemblable que la séropositivité puisse apparaître sans exposition au virus vivant et infectieux [et] probable que plus de 50% des hémophiles soient déjà séropositifs dans de nombreuses régions ; [...] ces patients sont les moins à même de bénéficier des futurs efforts de prévenir les réinfections et ne seront pas protégés par le chauffage. En fait, la charge accrue en protéines et le contenu agrégé pourrait accélérer l'expression clinique du rétrovirus part la stimulation immunitaire* ».

Ils recommandent donc une « *politique vraiment pragmatique* », fondée sur le statut sérologique des patients : identifier rapidement les séronégatifs, qui seront les seuls à pouvoir bénéficier des mesures préventives futures, et

« *les traiter avec des produits britanniques chauffés dès que possible et avec des cryoprécipités de donneurs séronégatifs en attendant. La politique recommandée par l'éditorial nous inquiète, car elle conduirait à ce que des individus séronégatifs commencent leur traitement avec des produits importés à la sécurité inconnue avant que les concentrés chauffés nationaux soient disponibles. [...] Continuer à utiliser des concentrés britanniques non chauffés ne compromettra pas l'effort d'autosuffisance nationale en facteur VIII. Tous les patients recevant des produits chauffés devront faire l'objet d'un suivi approfondi à la recherche de réactions et*

---

120 appartenant à un service d'immunologie et à un centre de transfusion sanguine de New Castle.

d'anticorps anti-facteur VIII et les résultats comparés à ceux de la cohorte recevant des concentrés non chauffés. L'urgence de la situation ne doit pas faire disparaître le besoin d'une politique clairement définie, fondée sur des preuves scientifiques, et pour une gestion reposant sur le statut sérologique. [...] » (Bird & al., 1985)[121].

Début janvier, un cas de SIDA est signalé chez un bébé d'hémophile, dont les parents présentent des lymphadénopathies. La mère et le père sont porteurs de l'anti-HTLV-III, pas le bébé.

« La transmission s'est probablement effectuée en trois étapes : parentéralement, du concentré de facteur VIII vers l'hémophile ; hétérosexuellement, de l'hémophile vers sa femme ; et verticalement, de la mère vers l'enfant, ou par des contacts intimes entre le bébé et ses parents. Ce premier cas de SIDA chez un enfant d'hémophile soutient la théorie que le SIDA est transmis par un agent infectieux. Les hémophiles traités avec des concentrés peuvent transmettre l'agent à leur épouse ou à leurs enfants, et provoquer un pré-SIDA ou un SIDA » (Ragni & al., 1985).

Fin janvier, des membres de l'équipe française signalent que le LAV est inactivé par des doses importantes de rayons gamma et résiste aux ultraviolets. Comme les autres rétrovirus, il est sensible à la chaleur : le virus en milieu liquide est inactivé après un chauffage à 56°C pendant 20 minutes.

« Ces données ne peuvent cependant pas être extrapolées aux produits lyophilisés car nos expériences ont été conduites en milieu liquide [...] Une mesure de sécurité à utiliser en routine dans les laboratoires hospitaliers est le chauffage des échantillons [qui inactive le virus sans empêcher la détection des anti-LAV ou de l'HbsAg] » (Spire & al., 1985)[122].

Une correspondance signale qu'en Californie, sur 28 hémophiles utilisant des concentrés, tous

---

121 Selon Krever (1997, p. 936-937), les responsables des centres de traitement de l'hémophilie recommandent, le 9 janvier, que les enfants et les hémophiles A non encore exposés aux concentrés utilisent des cryoprécipités ou des concentrés nationaux chauffés, et que les hémophiles A ayant déjà utilisés des concentrés utilisent des produits chauffés nationaux ou américains : *« En général, les chauffés sont recommandés par les virologistes mais les responsables des centres peuvent préférer faire à leur idée. C'est particulièrement vrai s'agissant du concentré national non chauffé. La preuve que le concentré US chauffé est plus sûr que le national non chauffé peut être discutée, et certains directeurs peuvent préférer continuer à utiliser du concentré national non chauffé en attendant que tout puisse être chauffé. C'est valide pour des patients sélectionnés, mais doit être une décision individuelle basée sur l'hypothèse que certains lots de produits nationaux seront contaminés par le HTLV-III. L'argument selon lequel les patients séropositifs ont déjà été infectés et pourraient recevoir du concentré américain non chauffé est probablement juste scientifiquement mais ces produits présentent des risques pour la famille et le personnel soignant et [posent un problème logistique] »* (cité par Krever).

122 Cette information est reprise dans un article de l'équipe française dans la revue de l'ADTS de janvier 1985, qui présente les *« moyens d'inactiver le virus de façon à assurer la sécurité du personnel de laboratoire, du personnel soignant et de toute personne à risque »*. S'agissant de la chaleur, les auteurs précisent que l'inactivation à 56°C pendant 30 mn est importante *« pour les laboratoires d'analyses sérologiques où ce traitement [fait généralement partie des manipulations de base] »*. Les conclusions concernent toutes les précautions à prendre en laboratoire (Chermann & al., 1985 ; dont Montagnier).

présentent des anticorps contre l'ARV[123]. Pour 16 d'entre eux, des sérums datant de 1982 ont été testés, et 12 étaient séropositifs. En revanche, sur 14 hémophiles traités avec des cryoprécipités, seuls 2 sont séropositifs.

> *« La plupart des séropositifs n'ont pas de symptômes cliniques du SIDA. Cela peut traduire la prédominance de virus non infectieux ou le transfert d'anticorps par la préparation de facteur VIII. Chez les patients hémophiles, du virus infectieux est certainement transféré [l'un a le SIDA, l'autre a une lymphadénopathie et le virus a été isolé dans son sérum]. Nous avons montré que des rétrovirus murins survivent au processus de production du concentré et restent infectieux à l'état lyophilisé. Le chauffage des concentrés lyophilisés à 68°C pendant 72 heures élimine une grande partie de l'infectivité du virus, et des résultats similaires non publiés ont été obtenus avec l'ARV [...] Il apparaît prudent de donner aux hémophiles des préparations traitées pour éliminer les virus » (Koerper & al., 1985 ; dont Levy).*

Des médecins d'hémophiles italiens et belges associés à des membres de l'équipe française rendent compte de l'étude menée sur des hémophiles recevant des produits chauffés[124].

> *« La recommandation de la NHF de recourir à ces produits est fondée sur la sensibilité des rétrovirus à la chaleur in vitro et sur l'hypothèse que les concentrés chauffés sont présentent un moindre risque de transmettre le SIDA. Il n'y a cependant aucune donnée clinique ou sérologique sur la réduction de l'infection par le LAV/HTLV-III chez les patients traités par concentrés chauffés. »*

Deux groupes d'hémophiles n'ayant jamais été traités avant l'étude ont été suivis : de décembre 1982 à juin 1984, 18 ont traités exclusivement avec des concentrés chauffés, et 29 avec des concentrés standard. 17% de ces derniers sont séropositifs à l'issue de l'étude ; tous ceux traités avec des concentrés chauffés sont séronégatifs.

> *« Les études in vitro ont montré que les rétrovirus sont sensibles à la chaleur, et toute particule virale présente dans les pools ayant servi à la production des concentrés chauffés a probablement été détruite par la chaleur. Il est possible que les précautions prises par les producteurs, comme la sélection des donneurs et l'exclusion des zones de collecte où le SIDA est endémique aient également aidé à prévenir la contamination des pools de plasma. L'absence de séroconversion au LAV dans le groupe test peut donc être due à la combinaison de mesures de précautions et du chauffage. Des études à long terme sont nécessaires pour établir si ces produits protègent les hémophiles traités plus intensivement sur de plus lon-*

---

123 isolat du virus du SIDA découvert par JA Levy.

124 Les auteurs rappellent que les hémophiles sont séropositifs *« pour l'agent probable du SIDA, le rétrovirus LAV ou HTLV-III »* dans des proportions allant de 34% à 74%, en fonction des sources de plasma et de l'intensité du traitement. Ils font à cet égard référence aux résultats de l'étude franco-belge, signalée comme « sous presse ».

gues périodes » (Rouzioux & al., 1985a ; dont Montagnier, Carnelli, et Mannucci, 1985)[125].

L'équipe américaine rapporte de son côté que sur un échantillon de 109 sérums d'hémophiles collectés entre septembre 1982 et juin 1984, 74% des hémophiles A traités avec du facteur VIII sont séropositifs, la proportion s'élevant à 90% de ceux traités plus de deux fois par mois. En revanche, tous les hémophiles B et ceux ayant été traités avec du plasma ou des cryoprécipités sont séronégatifs. Les auteurs notent dans la discussion que l'anti-HTLV-III est décelable chez la majorité des hémophiles A, et que 49 cas de SIDA ont été signalés chez les hémophiles, en très grande majorité de type A. Ces derniers sont traités avec des concentrés issus de pools de plusieurs milliers de donneurs.

« Bien que les rétrovirus infectieux puissent apparemment être transmis dans les concentrés de facteurs de coagulation, ainsi que le prouvent les cas de SIDA et l'isolement du LAV ou du HTLV-III chez les hémophiles, il est possible qu'une partie de la réactivité décelée dans l'étude représente un anticorps contre des antigènes incomplets, non infectieux du HTLV-III. Il est crucial de déterminer avec quelle fréquence des virus intacts et infectieux peuvent être isolés chez les hémophiles et dans les concentrés commerciaux. De telles études sont en cours »

Les auteurs observent que les différences dans les méthodes de préparation des concentrés de facteur VIII et de facteur IX expliquent peut-être la moindre contamination des hémophiles B, alors qu'on n'observe aucune différence s'agissant de l'hépatite non-A non-B. Ils concluent sur l'éventuelle évolution des pratiques thérapeutiques :

« Les alternatives aux concentrés de facteur VIII, le plasma frais congelé et les cryoprécipités, sont associées à un taux de séropositivité de moins de 3% dans cette étude. Cependant, la plupart des patients concernés sont des hémophiles légers, et le taux de séropositivité pourrait bien augmenter avec le traitement plus intensif dont on besoin les hémophiles sévères. De plus, le plasma frais congelé et les cryoprécipités ne sont pas pratiques pour le traitement à domicile et difficiles à utiliser pour la chirurgie ou le traitement des hémorragies graves, où de hauts niveaux de facteur VIII doivent être atteints et maintenus. Une alternative possible à ce dilemme, le concentré de facteur VIII chauffé, a été récemment autorisé aux USA, dans l'espoir de réduire le risque lié à l'hépatite B chez les hémophiles. En attendant que la preuve de la capacité du chauffage à détruire les rétrovirus sans détruire l'activité du facteur VIII soit démontrée, une plus grande sécurité peut être obtenue par une combinaison du dépistage des anti-HTLV-III chez les donneurs, le recours aux cryoprécipités chez les hémophiles légers ou nouvellement diagnostiqués, et la mise en place de traitements comme le chauffage pour inactiver les virus ».

---

125 Les Drs Gazengel et Pommereuil sont remerciés pour avoir fourni des sérums.

Ces mesures pourraient être temporaires, le traitement avec du facteur VIII issu du génie génétique paraissant envisageable à terme (Goedert & al., 1985 ; dont Gallo)[126]

Une correspondance de médecins britanniques signale que sur une cohorte de 20 hémophiles ayant bénéficié d'un traitement prophylactique comportant pour moitié des concentrés importés, 14 sont séropositifs : 5 le sont devenus avant septembre 1982, 9 de septembre 1982 à septembre 1984. En revanche, 13 hémophiles légers et modérés traités avec des cryoprécipités et des concentrés nationaux sont restés séronégatifs.

> *« Ces résultats confirment la séropositivité croissante des hémophiles britanniques exposés à des transfusions régulières de concentrés de facteur VIII au cours des quatre dernières années. Nous ne savons pas quelle proportion des patients séropositifs développera un SIDA ou une maladie liée à l'HTLV-III. » (Machin & al., 1985).*

Le 15 février, la NHF révise ses recommandations pour le traitement des hémophiles :

> *« Au vu des preuves qui s'accumulent sur la sensibilité à la chaleur du HTLV-III, et le manque apparent d'effets secondaires attribuables à la chaleur, nous recommandons que les médecins envisagent fermement de prescrire des concentrés chauffés pour le traitement des hémophiles sévères, en comprenant bien que la protection contre le SIDA reste encore à prouver. Il est reconnu que nous ne savons pas si les hémophiles [séropositifs] ont été exposés au virus vivant susceptible de provoquer le SIDA ou s'ils ont développé une immunité effective contre le SIDA. [Afin de développer une base scientifique solide] nous appelons à nouveau à la réalisation urgente d'une étude nationale sur l'usage des produits chauffés chez les patients n'ayant pas été exposés aux produits poolés.*
>
> *Les preuves qui s'accumulent de la sensibilité du HTLV-III à la chaleur suggèrent que le concentré chauffé est le produit à préférer pour le traitement des patients pour lesquels le cryoprécipité était jusqu'alors recommandé [les enfants de moins de 4 ans et les hémophiles nouvellement identifiés] Il est souligné que la vaccination à l'hépatite B est indispensable pour ces patients ainsi traités [...] De plus, comme la transmission de l'hépatite non-A non-B peut être plus fréquente avec ces produits, même s'ils ont été chauffés, il peut être préférable dans certains cas de les traiter avec des cryoprécipités ou du PFC, particulièrement dans les zones où l'incidence du SIDA est faible » (NHF 1985).*

En Allemagne, l'Office fédéral de la santé publie le 25 février un règlement interdisant à compter du 1er octobre la vente de tout concentré de facteur VIII issu de plasmas n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage du LAV/HTLV-III. Les producteurs sont déclarés responsables de la sécurité de leurs produits.(Krever, p. 860).

---

126 Cet article a été soumis le 10 septembre 1984.

Le Dr Bloom, responsable national des centres de traitement de l'hémophile de Grande-Bretagne, réplique à ses confrères soucieux des effets secondaires des produits chauffés :

> *« Leurs arguments en faveur d'une poursuite de l'emploi des concentrés non chauffés sont discutables. Au moins deux lots de concentrés nationaux ont déjà été identifiés, et il est peu probable que le dépistage de l'anti-HTLV-III soit généralisé dans tous les centres de transfusion avant plusieurs mois. Même alors les donneurs contaminants mais séronégatifs ne seront pas exclus. [L'expérience de l'hépatite B montre que le dépistage des donneurs n'empêche pas la contamination des produits issus de grands pools.] Bien que les concentrés américains soient les plus risqués, les concentrés non chauffés de quelque origine que ce soit doivent être considérés comme potentiellement contaminés par l'HTLV-III. »*

Quant à l'affectation de lots précis à des patients donnés, elle pose des problèmes logistiques importants, échoue souvent et risque de conduire à la contamination de patients indemnes.

> *« Les concentrés chauffés sont utilisés depuis un an sans que des complications immunologiques n'aient été rapportées. [Les produits sont contrôlés par les producteurs et par un laboratoire de contrôle public.] [...] Les complications et l'efficacité des concentrés chauffés seront finalement évaluées par un suivi clinique, et à cet égard les résultats préliminaires du Dr Rouzioux sont encourageants. [Les risques des différents produits, du cryoprécipité jusqu'aux différents concentrés chauffés doivent être évalués au regard de la situation de chaque patient (âge, traitement précédent, sérologie anti-HTLV-III).] La consommation de concentrés augmente toujours de façon arithmétique au Royaume-Uni. Il serait sage de faire le point et que l'intensité des traitements au moins se stabilise jusqu'à ce que les risques puissent être plus rationnellement établis » (Bloom, 1985).*

Début avril, une correspondance du Dr Allain rassurera les médecins d'hémophiles britanniques qui avaient exprimé leur manque de confiance dans les produits chauffés. Le Dr Allain indique que dans le cadre de leur effort pour réduire le risque de transmission d'hépatite, Hyland a comparé les effets d'un produit chauffé (Hemophil T) avec ceux d'un produit non chauffé. Le risque de provoquer l'apparition d'inhibiteurs a été particulièrement examiné lors de leur développement, par des tests sur des animaux, puis sur 6 hémophiles.

> *« Depuis ces études, 300 millions d'unités d'Hémophil T ont été administrées sans qu'une hypersensibilité ait été rapportée. Parmi 21 patients vierges traités d'emblée avec l'Hémophil T, un seul a développé des inhibiteurs, après plus de 50 jours de traitement. Ce cas s'intègre bien dans le pourcentage bien établi de 10 à 15% d'hémophiles porteurs d'inhibiteurs » (Allain & al., 1985).*

Pour établir à quel moment les anti-HTLV-III ont fait leur apparition chez les hémophiles américains, une équipe du CDC a mené une étude rétrospective sur des sérums d'hémophiles collectés au cours des années 1978-1984. Sur une série californienne, seul un échantillon sur

15 sérums prélevés en 1978 est séropositif. En 1983, 13 de 15 sérums prélevés sont séropositifs. 6 d'entre eux avaient été prélevés en 1980 et étaient alors séronégatifs.

> *« Plus de 85% de 21 hémophiles A californiens ont des anti-LAV en 1981, 1982 ou 1983 [...] Si les données de nos études sont extrapolées à la population hémophile américaine, la séroconversion s'est produite très tôt après le début de l'épidémie de SIDA chez les homosexuels et les usagers de drogues injectables (1978 à 1980), et le calendrier de la séroconversion est bien corrélé avec les premiers cas de SIDA chez les hémophiles, fin 1981-début 1982. [...] Les implications de la séropositivité pour un hémophile ne sont pas connues, car les anomalies immunologiques associées à la séropositivité suggèrent un large spectre de réponses à l'infection par le LAV. On pense que la période d'incubation du SIDA va de 1 à 5 ans, et la plupart des séropositifs n'ont jusqu'alors été suivis que pendent 1 à 2 ans. Le pronostic pour un séropositif [asymptomatique] nécessite des études longitudinales ».*

Les anti-LAV pourraient provenir d'immunoglobulines transmises par les concentrés, mais cette explication ne rend pas compte des données épidémiologiques. Ils pourraient aussi provenir d'une réaction contre des virus ou des fragments de virus non infectieux, mais *« cette explication ne permet pas d'expliquer tous les cas de séroconversion, parce que du LAV infectieux a été isolé chez certains hémophiles séropositifs*[127] » (Evatt & al., 1985).

Une équipe mixte du CDC et de la NHF rend compte du statut immunologique de différents receveurs chroniques de produits sanguins. 55% des hémophiles A ont un ratio T4/T8 inversé, contre moins de 5% pour les thalassémiques, les patients souffrant d'anémie falciforme (ces deux groupes de malades recevant des concentrés de globules rouges) et le groupe contrôle.

> *« De nombreux hémophiles asymptomatiques ont été trouvés porteurs d'anomalies comparables à celles des malades du SIDA [...] Ces données suggèrent fortement que le concentré de facteur VIII peut transmettre l'agent du SIDA. Cependant, d'autres données suggèrent fortement que ce facteur peut en lui-même être d'une certaine manière immunosuppresseur, peut-être en occasionnant chez le receveur de fortes et fréquentes charges antigéniques, ou par [les transformations occasionnées par le processus de production]. La preuve la plus forte en faveur d'un lien direct entre facteur VIII et anomalies immunitaires, indépendamment d'une possible transmission du SIDA, est l'existence d'anomalies chez les hémophiles étrangers recevant des concentrés non issus de plasmas de donneurs à risques [...] Les différences entre les 3 groupes [de receveurs] suggèrent fortement qu'il y a quelque chose d'unique dans la thérapeutique à base de facteur de coagulation qui affecte les fonctions immunitaires. C'est vrai même à New York, où les donneurs de sang peuvent être à haut risque au regard de la transmission du SIDA. [...] Les explications cohérentes avec nos résultats sont :*

---

127 Les auteurs font notamment référence à un article de l'équipe française (Vilmer & al., 1984).

1. *le traitement par facteur VIII présente une plus forte charge antigénique que celui par globules rouges ;*
2. *le concentré de facteur VIII est immunosuppresseur par nature ;*
3. *l'agent étiologique du SIDA est transmis préférentiellement par les composants non cellulaires du sang [...]*
4. *[les hémophiles sont quantitativement davantage exposés à un donneur à risque que les autres receveurs chroniques].*

[...] La relation entre nos résultats et le SIDA sera plus claire avec des marqueurs sérologiques du SIDA. L'effet immunosuppresseur des concentrés de facteur VIII mérite des recherches plus approfondies » (Jason & al., 1985a ; dont Evatt, Aledort & Hilgartner).

Des médecins d'hémophiles signalent que sur 91 patients traités par concentrés suivis depuis début 1982, 7 sont morts, deux d'hépatite chronique active (l'une associée à l'alcoolisme), et 4 du SIDA ou de maladies associées. Sur les 84 survivants, l'un est atteint de toxoplasmose, 14 autres ont une lymphadénopathie inexpliquée.

« 24 sur 91 ont développé le SIDA ou des symptômes inhabituels fréquemment rencontrés chez les patients à risque. Curieusement, ces formidables morbidité et mortalité n'ont pas beaucoup modifié les comportements. Sur les 84 survivants, seuls 5 sont passés aux cryoprécipités, bien qu'aucun cas de SIDA n'ait été signalé parmi les utilisateurs de ce produit » (Ratnoff & al., 1985 [mars] ; dont Lederman).

La situation en France début 1985

Au 1er janvier 1985, la France compte 260 cas de SIDA : 176 homosexuels, 2 hémophiles, 3 toxicomanes, 3 receveurs de transfusion et 76 personnes sans facteur de risque connu. 63 sont Haïtiens ou originaire d'Afrique[128]. 90% des cas proviennent de la région parisienne[129]. Sur ces 260 cas, 116 patients sont décédés. Le BEH précise que ces cas *« ne représentent que la partie la plus aisément identifiable de l'ensemble des manifestations pathologiques liées au virus LAV responsable du SIDA »*. Sur les 6 derniers mois, de 3 à 4 nouveaux cas ont été signalés par semaine, ce qui est la plus forte progression européenne. Sur 17 pays européens, la France est le pays qui compte le plus de cas de SIDA

Si, en Belgique, 85% des cas sont des malades d'origine africaine non résidents, au Danemark aucun cas n'a été rapporté chez des patients africains ou originaires des Caraïbes (BEH).

---

128 Sur les 76 malades *« sans facteur de risque connu »*, 57 sont originaires d'Haïti ou d'Afrique.

129 Les 26 cas provinciaux proviennent de 18 villes : Bordeaux, Lyon, Besançon, Dijon, Nice, Nantes, Toulouse, Brest, Bar le Duc, Poitiers, Montpellier, Saint-Étienne, Tours, Grenoble, Le Mans, Limoges, Lille et

PRÉVALENCE DU SIDA EN EUROPE

Pays	Cas	cas / 10^6 hab.
Belgique	65	6,6
Danemark	34	6,6
France	260	4,8
RFA	135	2,2
Grande-Bretagne	108	1,9
Espagne	18	0,5
Italie	14	0,3
Total 17 pays	762	2,0
États-Unis	8 000	

Annonçant la prochaine publication de ces chiffres, *Libération* note que *« les chiffres du SIDA explosent »* et que, selon le Dr Brunet, on peut désormais parler d'épidémie. De plus, *« le virus n'est pas sectaire »* : il peut désormais toucher des personnes n'appartenant pas aux "groupes à risque". Cependant, on ne peut faire de prévisions.

> *« Actuellement, affirme JB Brunet, il serait fou de vouloir donner des chiffres pour 1990. On ne peut faire des prévisions valables que pour une période courte, un semestre ou un an. On ne dispose d'aucun modèle mathématique permettant de tirer des conclusions sérieuses à partir des données actuelles. "Dire qu'il y aura un million de cas en Angleterre dans 5 ans, comme cela a été récemment pronostiqué, n'a aucune signification", affirme-t-il. [...] Seul espoir de cerner parfaitement la progression du mal, l'utilisation de tests. Mais on ne voit pas comment ils pourraient être systématiquement appliqués à toute une population. De toute façon, une détection infaillible est encore impossible aujourd'hui. Les tests tout juste mis au point ne sont que des repérages d'anticorps, et mettent simplement en évidence le fait qu'un individu a été un jour en contact avec le virus. On ne peut même pas dire si le virus lui-même est encore présent ou s'il s'agit d'une rencontre ancienne. [...] Encore plus difficile a apprécier, la part des individus, porteurs du virus, non malades, et qui peuvent le transmettre, sans pour autant posséder d'anticorps. [...] » (20/01/85).*

Rendant compte du séquençage génétique du LAV et de perspectives qu'il ouvre, l'Express rappelle les sujets d'inquiétude, et notamment le risque croissant de rencontrer le virus.

> *« Le Lav se transmet par le sang, les hémophiles en font la douloureuse expérience. Aux États-Unis, certains préfèrent saigner plutôt que de recevoir le facteur VIII issu du plasma. En Grande Bretagne, les produits sanguins, importés en grande partie des États-Unis, seront traités par la chaleur, qui détruit le virus. En*

Marseille. Le BEH précise que le poids de la province est sous-estimé, des malades étant transférés dans les hôpitaux parisiens avant que la déclaration du cas soit effectuée.

France, le kit de diagnostic mis au point par l'Institut Pasteur, déjà disponible au CNTS, écartera tout danger. [...] Pour les homosexuels, le danger se chiffre dès à présent. "S'ils ne changent pas leur mode de vie, dit le Dr Rozenbaum, dans cinq ans 95% d'entre eux rencontreront le virus et 10% feront un SIDA". [...] Une interrogation demeure. Que signifie la présence des anticorps dans le sang ? Les médecins optimistes parlent de porteurs "sains" du virus, les pessimistes de porteurs "asymptomatiques". Mais on ne peut prédire pour l'avenir le risque que courent les personnes contaminées. "Nous pouvons penser que certaines ne feront qu'une maladie bénigne, dit le Dr Chermann. Mais ma phrase peut changer dans un an" » (L'Express, 25/01/85).

Le réseau transfusionnel français

Tensions au CNTS

Au CNTS, le nouveau président de la Fondation, qui coiffe le CNTS et l'INTS, le Pr Ruffié, a émis à plusieurs reprises des inquiétudes sur la situation financière du centre, la qualité des produits et la valeur des stocks, les choix techniques effectués pour la modernisation du fractionnement. Il entre rapidement en conflit avec le directeur général du CNTS, auquel il rappelle, par plusieurs courriers, ses prérogatives et les limites des délégations de pouvoir dont il dispose.

Inquiet des conséquences de ce conflit sur la signature du contrat définitif de transfert de la technologie de chauffage avec Immuno, le Dr Allain les alerte :

« Le problème de la transmission du virus LAV ou HTLV-III par les fractions coagulantes et sa conséquence probable, le SIDA, est aujourd'hui une préoccupation majeure de santé publique. Une récente étude multicentrique que j'ai le privilège de coordonner a montré, comme vous pouvez le voir dans le manuscrit joint, que 47% des hémophiles français étaient en 1983-1984 porteurs d'un marqueur LAV et que les produits français étaient infectants pour 35% des sujets recevant du facteur VIII ou du PPSB. La responsabilité du CNTS est donc fortement engagée vis à vis des hémophiles, de leurs médecins ou du ministère de la santé dans la prévention de cette maladie mortelle. Depuis un an, j'ai initié puis conduit [avec le Dr Garretta des négociations avec Immuno pour] transférer au CNTS et utiliser au plan national une technologie d'inactivation de plusieurs virus et selon toute vraisemblance le LAV dans le cryoprécipité, le concentré de facteur VIII et le PPSB. [...] Le contrat peut maintenant être signé. Les relations actuelles entre les dirigeants du CNTS me paraissent de nature à mettre en danger l'aboutissement de cette action. Je voudrais donc attirer votre attention sur les conséquences probables d'une absence ou d'un retard de signature du contrat. Elle entraînerait très probablement :

- *le désengagement d'Immuno ;*

- *un retard de 6 à 18 mois dans l'acquisition (à court terme) ou la mise au point (à long terme) d'une autre technique d'inactivation virale ;*
- *une importation massive de produits chauffés étrangers sous la pression conjointe des médecins et des hémophiles ;*
- *une déconsidération du CNTS en tant que partenaire industriel au niveau international ;*
- *un discrédit et une faillite du CNTS dans l'accomplissement d'une de ses missions fondamentales »* (Allain, 1992, annexe 8 [transcription]).

L'accord est signé le 24 janvier 1985. Le Dr Garetta en informe la DGS le 30 janvier. Il précise que le chauffage entraîne une perte de rendement de l'ordre de 20% et que la totalité de la production devrait être chauffée d'ici fin 1985. En attendant, il faudra définir les indications respectives des produits chauffés et non chauffés, dans la mesure où *« il paraît évident que les indications [des chauffés] au moins dans un premier temps ne seront pas universelles »* (OBJ, 1999).

Techniquement, la mise en œuvre du procédé de chauffage d'Immuno, qui ajoute une étape de chauffage en cours de production[130], nécessite une modification des installations du CNTS à Orsay, et donc des travaux importants.

De son côté, le CTS de Lille, qui a décidé d'appliquer la technique décrite par Levy dans son article d'octobre 1984, et d'ajouter à son processus de production des concentrés une étape finale de chauffage du produit fini lyophilisé[131], vient de demander à L. Montagnier, le 25 janvier, de valider cette méthode d'inactivation virale. Il recevra une réponse positive le 29 mai (in OBJ, 1999).

Le Dr Garretta a par ailleurs signalé à la DGS les problèmes qu'il rencontre avec le Pr Ruffié. Mme Pierre avertit le Pr Roux qu'une motion de défiance sera sans doute votée lors du prochain conseil d'administration de la FNTS, le 25 février, ce qui conduit le directeur général de la santé y participer en personne.

En ouvrant le conseil, le nouveau président, le Pr Ruffié exprime son inquiétude pour l'avenir à moyen terme du CNTS. D'une part, en matière de collecte, le nombre de prélèvements décroît de manière régulière, passant de 240 000 en 1975 à 167 000 en 1983. *« Pour la première fois dans l'histoire du CNTS les centres de l'Assistance publique ont prélevé plus que le centre »*. D'autre part, la qualité des produits du CNTS est critiquée par certains utilisateurs : l'albumine et les immunoglobulines provoqueraient des réactions, et le facteur VIII ne serait pas dosé de façon convenable ; certains lots seraient en dessous des normes légales. Les produits du CNTS semblent ainsi connaître une certaine défaveur, et il serait nécessaire *« d'étudier les problèmes de fabrication et de qualité de nos produits »*. Le Pr Ruffié se de-

---

130 procédé appelé « chaleur humide »

131 procédé appelé « chaleur sèche ». On l'a vu, Levy indiquait que la lyophilisation avait tendance à renforcer la résistance du virus.

mande si les bons choix techniques ont été faits, alors que se profile la concurrence des biotechnologies. Enfin, la situation financière du CNTS lui paraît fragile : l'exploitation hors stocks est déficitaire, et ne devient positive qu'avec l'intégration des stocks, ce qui ne lui paraît pas sain[132].

La discussion qui suit est très vive. M. Farine, vice-président[133], prend la parole pour critiquer l'action du Pr Ruffié, qui s'immisce dans la gestion du CNTS, suscite le trouble parmi le personnel et jette le discrédit sur son activité. Le Pr Salmon juge compréhensible la position du président, et indique qu'il a accepté la nouvelle délégation de pouvoir, que le Dr Garretta a refusée. Le Pr Streiff juge que la situation de conflit, qui commence à être connue à l'extérieur, ne peut plus durer. Il estime les critiques sur les produits infondées : *« Le CNTS [peut-être considéré comme un modèle de fabrication qui] assure la meilleure production de facteur VIII et super VIII et peut-être demain du facteur VIII chauffé et joue le rôle massif de producteur et de pilote »*. M. Jacquin, directeur bio-industriel, rappelle les efforts du CNTS pour satisfaire la demande en facteur VIII et précise qu'il sera en mesure, dans le courant de 1985, de *« préparer un concentré chauffé évitant tout risque de contamination virale. »*. Le Dr Garretta juge que *« les agressions renouvelées sur la situation économique et financière aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur du centre, depuis deux mois, sont inacceptables »* et estime que la direction générale ne peut assumer ses missions dans le climat actuel.

M. Farine propose le vote d'une motion démettant le président avec effet immédiat. Le Pr Roux et le Pr Salmon s'y opposent.

Le Pr Roux, constatant que les modifications de structures du CNTS qui étaient la contrepartie de la nomination du Dr Garretta n'ont pas encore été mises en œuvre, se demande

> *« si quelques-uns des membres du conseil n'ont pas voulu permettre au Dr Garretta de devenir directeur général, alors que le Pr Salmon pouvait prétendre à ce poste de directeur, et le CNTS aurait eu un rayonnement autre si le Pr Salmon en avait été le directeur. Je n'accepte pas ce genre de manœuvres. »*

Il indique que si dans des délais très courts, les structures adoptées par le conseil d'administration du 20 juin 1984 ne sont pas mises en place, *« le ministère reviendra sur la lettre d'agrément du docteur Garretta et sur la nomination du Pr Salmon »*. Préoccupé par les problèmes financiers et la situation de la Fondation (*« si nous sommes amenés à conclure que les stocks n'ont pas la valeur qui leur est attribuée, et ne sont pas vendables dans des délais relative-*

---

132 La trésorerie du CNTS passe de –1,1 millions en 1982 à –33 millions en 1983 et à –47,5 millions en 1984 (IGAS, 1985b).

133 Dans les années 70, M. Farine a présidé le conseil d'administration du CTS de Strasbourg ; le lecteur attentif se souviendra qu'il s'est alors victorieusement opposé à une tentative de la DGS de limiter le développement du fractionnement de ce centre (cf. supra).

ment courts, et que les investissements n'ont pas été réalisés dans un souci de prospective avec les techniques les plus modernes de fractionnement, de graves dangers menacent la Fondation »), il annonce la mise en place d'une commission d'enquête. Il rappelle que le Pr Ruffié est chargé par le ministre de la santé d'une mission nationale sur la transfusion sanguine, et que si le conseil suivait la proposition de M. Farine, *« cette décision serait prise indiscutablement comme une provocation »*.

M. Farine décidant de maintenir sa motion, celle-ci est adoptée par 19 "oui", 3 abstentions et 2 "non". Le Pr Ruffié présente immédiatement sa démission, M. Farine prenant en charge l'intérim. Le Pr Roux déclare alors que le représentant du ministère chargé de la santé ne siégera plus au conseil d'administration tant que l'enquête technique qui va être demandée n'aura pas rendu son rapport (ALM).

Le jour même, le Pr Roux rend compte de cette réunion au Dr Weisselberg, du cabinet du secrétaire d'État Edmond Hervé.

> *« Il s'agissait non seulement de se débarrasser du Pr Ruffié, mais aussi du Pr Salmon [...] J'ai commis l'erreur de proposer l'agrément du Dr Garretta avant que le CA ne modifie les statuts et n'entérine ainsi la situation du Pr Salmon comme DG du CNTS Institut. Il était clair dès le début que le montage proposé était destiné à permettre la promotion du Dr Garretta, mais rien ne laissait supposer qu'ensuite l'opération se poursuivrait pour éliminer le Pr Salmon. »*

Estimant *« l'opération politique évidente, le Pr Ruffié étant un proche du gouvernement »*, il juge

> *« surtout il faut que des intérêts importants soient en jeu ou que des erreurs graves ou des malversations aient été commises pour qu'un tel acharnement soit mis à ce que personne d'extérieur au groupe constitué par MM. Farine, Garretta et des sous-directeurs ne puisse se mêler de leurs affaires »*.

Il demande qu'une enquête technique et une enquête financière[134] soient menées sur le CNTS, et que le retrait de l'agrément du Dr Garretta soit envisagé[135] (ALM).

Cette enquête sera confiée début mars à deux inspecteurs de l'IGAS, le Dr Broyelle et Mme Jeannet[136]. Elle va essayer de répondre aux questions suivantes : la désaffection des utilisateurs pour les produits du CNTS et l'insuffisance de la qualité de ces dernier sont-elles avé-

---

134 *« Les données recueillies par mes services laissent dans l'ombre toute la partie investissement dans les installations nouvelles, ce qui représente des sommes considérables »*.

135 *« Il me paraît préférable d'attendre et de laisser planer une certaine incertitude (qui est d'ailleurs très réelle chez moi concernant le moment opportun pour le faire »*.

136 On se souvient que le Dr Broyelle, membre de la CCTS, a notamment mené en 1980 l'enquête de l'IGAS sur le CNTS à la suite des décès provoqués par une albumine contaminée, après avoir inspecté de nombreux CTS dans les années 1970.

rées ? Les choix d'investissements doivent-ils être remis en cause ? Les stocks sont-ils justifiés, leur qualité et leur valorisation sont-elles correctes ? La gestion et la situation financière sont-elles particulièrement déficientes ?[137] D'autre part, le 10 avril, le secrétaire d'État à la santé informera les membres du conseil d'administration qu'il refuse l'éviction du Pr Ruffié, et qu'en vertu de l'article 7 des statuts du CNTS, les décisions du conseil du 25 février ne sont pas exécutoires.

Le RTF face aux enjeux de la concurrence

Le 24 janvier se tient au secrétariat d'État à la santé une réunion consacrée aux importations de produits sanguins, et notamment des immunoglobulines polyvalentes et des concentrés de facteur VIII[138].

S'agissant des premières, il est décidé d'en suspendre l'autorisation d'importation, la production du CNTS et du CTS de Strasbourg étant désormais d'une qualité comparables à celle des importations à la suite d'une modification des processus de fabrication (IGAS, 1985a). Quant aux concentrés, l'autosuffisance paraît en vue pour 1985 : la production nationale prend le relais pour les concentrés de facteur VIII standard, et on espère pouvoir remplacer les coûteuses fractions activées destinées aux hémophiles avec inhibiteurs par du PPSB national[139]. Le Dr Netter estime *« qu'en ce qui concerne l'importation des produits chauffés, aucune expérience ne prouve actuellement que ce produit serait plus sûr »*. Pour le Pr Dangoumeau :

> *« les importations se révèlent trop coûteuses (57 millions de francs) ; il est regrettable que la France qui est un pays évolué soit obligée d'importer des produits sanguins. La transfusion sanguine doit être félicitée pour les résultats obtenus en ce qui concerne la production de facteur VIII qui sera autosuffisante en 1985. »*

En réponse à une question du Dr Broyelle sur les critères utilisés pour répondre aux demandes d'importation des cliniciens, le Dr Garretta précise que le comité national de l'hémophilie en cours de constitution aura pour mission de suivre la production, l'importation et la répartition des fractions coagulantes tout en étant chargé de l'évaluation des nouvelles méthodes de trai-

---

137 présentation du prérapport que la mission de l'IGAS remettra en mai (IGAS, 1985a).

138 Y participent le Pr Dangoumeau (directeur de la Pharmacie et du médicament), Mme Pierre (DGS), le Dr Netter (LNS), le Dr Broyelle (IGAS) et le Dr Garretta (ALM, reproduction partielle ne concernant que les concentrés ; Greilsamer, 1992)

139 Alors qu'en 1983, où le pic est atteint, les importations de concentrés s'étaient élevées à 23 millions d'unités (UI), elles ont été ramenées à 16,6 millions en 1984. Le coût en revanche est demeuré identique : plus de 52,5 millions de francs. La structure de ces importations a évolué : les concentrés de facteur VIII standard sont passé de 14,2 à 2,5 millions d'unités, la production nationale (11,8 millions d'unités à Lille, 19,2 millions d'unités au CNTS) prenant le relais. En revanche, les fractions activées (plus de deux fois plus coûteuses), sont passées de 6,4 à 8,3 millions d'unités. Quant aux fractions chauffées, le CNTS en a importé 420 000 en 1983 et 3 millions en 1984 (IGAS, 1985a).

tement. Quant au contrôle de ces produits, jusqu'alors mené par le seul CNTS, il doit être confié au LNS dont c'est la responsabilité.

Le 8 février, le Pr Roux confirme au CNTS sa mission de centralisation des importations des produits sanguins d'origine humaine. Dans le cas où un produit équivalent à un produit importé serait préparé par les ETS français, les cliniciens devront être invités à utiliser le produit français (IGAS, 1991b)

Début 1985, le Pr Ruffié achève son rapport sur la transfusion sanguine française[140]. Faisant un bilan critique de la situation existante, il relève notamment l'excessive hétérogénéité et fragmentation du réseau et les insuffisances de la recherche (non coordonnée au niveau national, manquant de moyens et insuffisamment orientée vers la R&D et les biotechnologies).

En matière industrielle, les centres de fractionnement sont également hétérogènes, et travaillent sans concertation. Leur taille est faible comparée à celle des industries étrangères[141], et ils ne collaborent pas assez avec l'industrie biologique française. Le rapport note les efforts réalisés pour atteindre l'autosuffisance en concentrés de coagulation standard, et rappelle l'existence d'une concurrence privée sur les immunoglobulines. Quant aux réactifs, que 25 CTS peuvent produire[142], ces derniers subissent la concurrence illégale d'entreprises privées. Mais leur action est peu coordonnée (recherche, collecte de plasmas immuns). Ces réactifs seront de plus en plus concurrencés par ceux issus d'anticorps monoclonaux. Qu'il s'agisse des réactifs ou des dérivés stables, l'action commerciale des ETS est limitée, respectant l'éthique des textes officiels. Enfin, les échanges avec l'étranger sont inexistants[143].

Les missions de la transfusion demeurent la préparation des produits sanguins (comportant un contrôle de qualité indépendant), le contrôle de leur utilisation, la pratique des examens immunohématologiques, la participation à un enseignement universitaire spécialisé et la recherche, tant fondamentale qu'appliquée.

La réforme doit s'inscrire dans le cadre de six principes :

1. l'actualité de l'éthique de la loi de 1952 ;
2. la reconnaissance des contraintes économiques pesant sur le système de santé, qui ne permet pas d'envisager une extension importante des marchés ;

---

140 Il s'est entouré d'un groupe de travail comprenant notamment le Pr Ducos (SNTS), le Dr Chassaigne (ADTS), les Prs Goudemand et Salmon, les Dr Genetet et Garretta et un représentant de la FFDSB. Le rapport, intitulé *« Transfusion sanguine et dérivés sanguins »* sera officiellement remis en avril 1985.

141 Paris traite 150 000 l de plasma par an, Lille 120 000 ; Strasbourg, Nancy et Montpellier environ 45 000 litres chacun, Lyon et Bordeaux environ 20 000 l. Le rapport estime à 1 million de litres le niveau moyen d'activité des firmes multinationales.

142 Paris et Lille assurant 75% de cette production.

143 *« ce qui tient peut-être à une interprétation trop restrictive du bénévolat et du non profit, ainsi qu'à l'absence de disponibilité de certains produits »*.

3. l'importance des mutations que provoqueront les biotechnologies, notamment pour la production de certains dérivés (immunoglobulines, facteur VIII), qui évolueront hors du monopole et de l'éthique transfusionnels ;
4. le rôle prépondérant que jouera la recherche ;
5. la nécessité d'une coopération interne au réseau, et du réseau avec l'industrie privée (*« il est essentiel de favoriser les rapprochements entre Mérieux, Pasteur Vaccins et certaines activités des centres de fractionnement regroupés, faute de quoi les progrès technologiques feront peu à peu disparaître l'activité fractionnement de la transfusion française »*) ;
6. la nécessité de régionaliser, au niveau décisionnel et opérationnel, le réseau, dans le cadre de structures fédérales souples.

Les propositions s'articulent autour des différents domaines d'activité de la transfusion :

- mise en place d'un enseignement universitaire spécifique sous la responsabilité de spécialistes de la transfusion ayant un statut hospitalo-universitaire ;
- concentration des moyens de recherche au niveau régional et création d'une caisse nationale de recherche, alimentée par une taxe sur les produits sanguins ;
- rationalisation des activités de laboratoire (réservation des examens immunohématologiques aux CTS et suppression des doublons hospitaliers), harmonisation des carrières avec celle des médecins hospitaliers ;
- création d'un réseau coordonné, souple et solidaire pour les activités de collecte et de production de produits labiles, grâce à la mise en place de comités de coordination régionaux, ainsi que d'un comité et d'une caisse de péréquation nationaux
- regroupement *« nécessaire »* des centres de fractionnement afin de bénéficier d'économies d'échelles, d'atteindre la masse critique pour la recherche et le contrôle qualité et de mieux résister à la concurrence des nouveaux produits issus des biotechnologies[144]. Les activités de fractionnement doivent être séparées des autres activités transfusionnelles et regroupées sous une autorité unique. *« Deux pôles industriels seraient acceptables (mais non souhaitables) au niveau national »*.
- face à la concurrence prévisible du facteur VIII et des immunoglobulines spécifiques issues du génie génétique, la transfusion doit accroître son effort de recherche, de développement industriel et s'impliquer dans les biotechnologies ; pour ce faire, la collaboration avec l'industrie privée française, elle même menacée par ses concurrents

---

144 Parmi les *« écueils »* à éviter, *« les décisions qui augmenteraient le rôle direct et l'intervention des autorités de tutelle qui doivent conserver leur rôle de contrôle efficace et éventuellement un rôle d'incitation »*.

étrangers, est indispensable. *« Il faut agir très rapidement : chaque mois perdu compte ; la concurrence internationale est impitoyable ».*

- s'agissant des réactifs, il faut faire respecter le monopole des ETS sur les réactifs d'origine humaine, en imposant *« le contrôle des importations par le CNTS ou le CNRGS, et le contrôle de chaque lot de réactifs par le CNRGS ».* La production doit être concentrée sur 3 à 5 sites, qui développeront par ailleurs les réactifs issus d'anticorps monoclonaux. Un circuit de distribution efficace doit être mis en place, éventuellement en collaboration avec Diagnostic Pasteur. La transfusion doit également s'impliquer, en partenariat avec l'industrie privée, pour la production des réactifs de contrôle, jusqu'à présent importés.
- le contrôle de qualité des produits doit être renforcé[145], et sans doute confié à un CTS agréé disposant du personnel et des équipements adéquats. Par ailleurs, les études cliniques sur les nouveaux produits doivent être développées, *« en particulier en ce qui concerne leur efficacité ».*
- le CNTS doit être organisé en trois entités distinctes : une unité industrielle s'intégrant à la structure nationale de fractionnement, un CTS et l'Institut de recherche, tous deux dirigés par un médecin hospitalo-universitaire. L'ensemble serait coordonné par un médecin hospitalo-universitaire.
- Enfin, au niveau international, l'exportation des composants stables excédentaires, d'abord dans les PVD, et la création d'une structure d'action unique pour le réseau sont les deux axes prioritaires.

En conclusion, le rapport estime que les comités national et régionaux de coordination représentent la meilleure structure pour faire évoluer le réseau[146] et conclut :

> *« il nous apparaît fondamental de mettre rapidement en œuvre l'ensemble des recommandations concernant les biotechnologies. Tout retard deviendrait difficilement rattrapable et risquerait de rendre la France dépendante d'autres pays. »*

La prise de conscience du risque dans les hôpitaux parisiens

Le 9 janvier 1985, le Dr Pinon, du PTS de Cochin, avertit les médecins de son hôpital des résultats de son dépistage préliminaire de l'anti-HTLV III, qui a mis en évidence 0,5% de

---

145 *« Le LNS ne possède pas les moyens de sa mission. Son rôle actuel est essentiellement un rôle d'étude et d'enregistrement de protocoles. Les contrôles [du respect des normes des produits] ne sont pas effectués au niveau central et national. L'instauration de ces contrôles serait un garant de qualité et la meilleure façon de faire évoluer la qualité des produits ».*

146 si la proposition d'un organisme d'État ou parapublic autonome présente des avantages, elle comporte aussi des risques de lourdeur, et des difficultés de mise en place initiale. La structure proposée est réaliste, peut être rapidement mise en place, et peut constituer une étape vers cette solution.

séropositifs sur un échantillon de 2 000 donneurs.

> *« Le risque de transmission du virus responsable du SIDA doit donc être sérieusement pris en compte, à l'heure actuelle, dans toutes les indications transfusionnelles, de la même manière que le risque d'autres transmissions virales (hépatite non-A non-B, par exemple). En attendant que nous puissions disposer [d'un moyen de dépistage systématique] il nous paraît prudent de vous conseiller de réduire, voire même d'éviter chaque fois que cela vous paraîtra possible la prescription de produits sanguins thérapeutiques » (IGAS, 1991, Annexe 7).*

Le Dr Pinon transmet une copie de son courrier à Mme Pierre, à la DGS (ALM).

Le 16 janvier, la DGS envoie une circulaire à tous les ETS, leur rappelant les dispositions de la circulaire du 20 juin 1983.

> *« Il semble que les dispositions de cette circulaire aient été peu appliquées. À l'époque, de nombreuses incertitudes existaient encore sur l'étiologie de la maladie et son éventuelle transmission par la transfusion sanguine. Aujourd'hui ces incertitudes sont partiellement levées, un virus a été identifié comme étant associé à l'apparition de la maladie et la possibilité de sa transmission par transfusion a été établie. [...] Le nombre de cas liés à la transfusion s'est considérablement accru aux États-Unis et des cas semblables ont été constatés en France. Le nombre de porteurs sains du virus est actuellement inconnu, mais semble augmenter rapidement parmi les personnes appartenant aux populations les plus exposées. Les tests sérologiques de dépistage sont actuellement en phase d'évaluation et ne seront disponibles que dans un certain délai. Il convient donc dans l'immédiat d'appliquer strictement les instructions de la circulaire de 1983. J'appelle votre attention sur le fait que, dans l'éventualité où un cas de SIDA pourrait être lié à la pratique d'une transfusion sanguine, des investigations ne manqueront pas d'être effectuées concernant la provenance du sang, les conditions de prélèvement et de surveillance des donneurs. La responsabilité des ETS qui n'appliqueraient pas les mesures de prévention recommandées pourrait être mise en cause. »*

La circulaire annonce qu'un document établi avec la SNTS et la FFDSB sera prochainement transmis.

> *« [Il devra être] distribué aux donneurs de sang selon les modalités les plus adaptées à vos conditions locales de collecte. Ce document a pour but d'informer de façon générale les donneurs sur le SIDA et de permettre l'exclusion volontaire des donneurs à risque. Il vous appartiendra lors de l'interrogatoire médical précédant le don de vous assurer que le donneur a bien pris connaissance du message et de lui demander s'il appartient à l'un des groupes définis dans le document. En cas de réponse positive d'un donneur, celui-ci devra être invité à ne plus donner son sang provisoirement jusqu'à ce que le développement de la recherche permette des modes de sélection plus satisfaisant ».*

Le 9 février, le Dr Pinon, selon lequel *« la possibilité de transmission du HTLV-III/LAV, responsable du SIDA par la plupart des produits sanguins à usage thérapeutique est actuellement considérée comme certaine »* informe les services centraux de l'AP-HP des résultats de son premier dépistage d'anti-HTLV-III[147].

> *« Bien qu'il ne soit pas certain que la présence d'anti-HTLV-III/LAV soit toujours synonyme d'un portage viral actuel, elle est une quasi-certitude d'un contact antérieur. Le dépistage de ces anticorps apparaît ainsi susceptible de réduire considérablement le risque de transmission virale par les produits sanguins, même si, du fait qu'il est possible que des individus résolument séronégatif puissent abriter du virus vivant, il restera prudent de maintenir une sélection des donneurs de sang par l'interrogatoire constamment adapté aux données épidémiologiques. [...] Le risque de transmission du virus par les produits sanguins provenant de donneurs séropositifs n'est pas encore précisément connu, mais l'urgence de la mise en place d'une détection systématique des anticorps est illustrée par le fait que [la recherche des receveurs de sang provenant des donneurs séropositifs] a déjà conduit à mettre en évidence chez deux d'entre eux des anticorps anti-HTLV-III. Sans pouvoir affirmer que ces malades ont eu une séroconversion imputable à ces transfusions de sang, on peut supposer cependant qu'elle est fort probable et que la transmission du virus du SIDA par transfusion sanguine doit être très sérieusement pris en considération : si l'on estime qu'environ 500 000 unités de sang sont annuellement utilisées dans l'ensemble des hôpitaux de Paris et si l'on admet que le pourcentage d'unités séropositives est bien de 0,5%, il faut bien conclure que le nombre possible de contaminations transfusionnelles est actuellement, pour l'ensemble de ces hôpitaux, de 2 500 par an, soit près de 7 par jour. Tout retard à la mise en place d'une détection systématique des anti-HTLV-III/LAV dans les unités de sang à usage thérapeutique sera donc coupable, à compter du jour où les moyens techniques seront possibles. La disponibilité des [test] est annoncée par Pasteur Production et par différents laboratoires privés pour le courant de l'année 1985. »*

Il propose en attendant la mise en place d'une détection de l'anti-HTLV-III par immunofluorescence.

> *« Une telle détection apporterait dès maintenant une réponse efficace à l'inquiétude du corps médical et des malades pour lesquels la thérapeutique transfusionnelle est une nécessité. Elle permettrait, en particulier, la fabrication de cryoprécipités congelés à partir de donneurs séronégatifs pour le traitement des sujets déficitaires en facteur VIII [...] qui représentent les receveurs les plus menacés du fait des quantités importantes de produits sanguins qui leur sont né-*

---

147 18 séropositifs sur 3 017 donneurs, prélevés d'une part en poste fixe et d'autre part en collecte mobile au Forum des Halles, à Saint-Michel et près du centre G. Pompidou. Plusieurs des donneurs séropositifs n'appartenaient pas aux groupes à risque de la circulaire de 1983.

cessaires [...] Elle évitera en tous cas, même pendant quelques mois, plusieurs centaines de contaminations virales redoutables » (ALM).

Le 6 février, le Dr Gluckmann, membre de l'équipe de recherche française sur le SIDA, demande au Conseil national d'éthique son avis sur les problèmes éthiques posés par la recherche d'anticorps spécifiques du LAV[148]. Dans sa lettre, il indique notamment

« la signification de la séropositivité anti-LAV chez un individu apparemment bien portant est totalement inconnue actuellement. Nul ne sait, en particulier, qui est "protégé" ou qui va évoluer vers la maladie, ni qui est porteur de virus capable de se propager et donc contagieux. Il est à prévoir que cette méconnaissance va persister pendant un certain temps » (CNE, 1985).

Le 12 février, le *Quotidien du médecin* publie un entretien avec le Dr Rozenbaum. Ce dernier indique notamment qu'en France, plusieurs milliers d'individus sont sans doute séropositifs (selon les banques de sang, sur environ 4 millions de dons annuels, 0,3% se trouvent dans ce cas).

L'AFH et les produits chauffés

Le 8 février, lors d'une réunion des experts cliniciens du groupe de coordination transfusion-hémophilie, ces derniers recommandent que *« [les hémophiles séronégatifs bénéficient] d'une priorité pour le facteur VIII chauffé, dès que ces produits seront disponibles en France, ce qui selon M. Garretta devrait pouvoir être fait rapidement »* (OBJ, 1999, p. 337).

À l'occasion du 55ème anniversaire de l'AFH, le numéro de mars de la revue de l'association rappelle le chemin parcouru. Le Pr Izarn[149] reprend la chronologie des découvertes qui ont fait progresser la connaissance de l'hémophilie et son traitement. La découverte des cryoprécipités par Pool & Robinson, dont *« l'emploi va révolutionner le traitement de l'hémophilie permettant le traitement à domicile et l'autoperfusion »* et le récent clonage des facteurs IX puis VIII, qui permet d'envisager la production des facteurs de coagulation par génie génétique, sans risque d'hépatites ou de SIDA, sont particulièrement mises en exergue[150]. Quant aux fractions concentrées, elles *« facilitent le traitement à domicile et permettent des interventions chirurgicales à haut risque hémorragique »*. Il retrace ensuite les grandes actions de l'AFH.

« [De 1970 à 1980] l'accent sera mis sur l'apprentissage de l'autoperfusion [...] et l'AFH encourage le traitement à domicile. C'est alors que commence un effort

---

148 Les dépistages effectués dans les groupes à risque, les groupes contrôles et ceux mis en place à Cochin, ainsi que la prochaine perspective de disposer d'un test opérationnel pour la transfusion sont à l'origine de cette préoccupation (audition du Dr Gluckmann in Le Déaut (1992, p . 304).

149 Médecin traitant d'hémophiles, membre d'honneur de l'AFH.

150 la découverte des cryoprécipités est soulignée de deux traits en marge, celle du clonage d'un trait. Ce sont les deux seules innovations ainsi mises en valeur.

considérable d'information des hémophiles et de leurs familles. [...] [De 1980 à 1985] l'AFH prend l'initiative de soutenir les travaux portant sur le traitement prophylactique institué dans l'enfance afin d'empêcher l'installation d'arthropathies ».

Les hémophiles sont confrontés aux problèmes des hépatites et l'AFH assure la liaison avec le centre d'information sur le SIDA de la FMH.

Au titre des réalisations de l'année 1984, le rapport d'activité mentionne l'assemblée générale et les stages destinés aux hémophiles :

« [ils resteront] longtemps encore l'action nécessaire tant qu'il y aura des hémophiles qui ne sauront pas se prendre en charge complètement

[...] Au domaine médical, un point noir : le problème toujours aussi présent du SIDA n'est pas résolu. Il fait encore hésiter bon nombre d'hémophiles pour un recours systématique à la perfusion. Enfin tout de même un espoir : l'invention des nouveaux facteurs de coagulation VIII et IX fabriqués par les micro-organismes que sont les bactéries et qui sont maintenant au stade de l'expérimentation, avant fabrication industrielle et mise sur le marché. Cette nouvelle invention permettra-t-elle enfin d'effacer le spectre inquiétant du SIDA ? »

Dans ce même numéro, le Dr Sultan, responsable du centre de traitement de l'hôpital Cochin, fait un point sur les produits chauffés :

« Il s'agit des fractions antihémophiliques qui ont subi un traitement pour diminuer le risque de transmission des infections virales [chaleur ou désinfectants chimiques] Ce qu'il faut savoir sur ces fractions :

1. *les traitements qu'on leur fait subir diminuent l'activité du facteur VIII contenue au départ et souvent on assiste à une perte de 15% à 20% ;*
2. *ces fractions sont toutes importées, car les méthodes de chauffage ne sont pas encore au point en France.*
3. *Pourquoi prépare-t-on de tels produits pour le traitement des hémophiles ?*

   La transmission des infections virales par les produits dérivés du sang nous préoccupe depuis de nombreuses années. Cette préoccupation est contemporaine de la préparation industrielle du matériel transfusionnel. En effet, le traitement industriel du plasma nécessite de mélanger le plasma de plusieurs centaines, voire parfois de plusieurs milliers de donneurs. Depuis cette pratique, les fractions antihémophiliques transmettent les hépatites B de façon inéluctable aux receveurs qui ne sont pas immunisés et très souvent d'autres types d'hépatites que dans notre ignorance nous appelons non-A non-B. Ces fractions transmettent également plusieurs autres infections virales : le CMV, le virus d'Epstein Barr.

   Cette contamination a lieu malgré les très grandes précautions qui sont prises, car en effet chaque don du sang (sur le plasma unitaire) est testé pour éliminer

les dons susceptibles de transmettre l'hépatite B. Mais il suffit d'un donneur contaminé pour que tout le lot de fractions préparé à partir du mélange des plasmas soit contaminant. Ceci peut se produire car les tests de dépistage ne sont pas suffisamment sensibles. Quant aux hépatites non-A non-B, nous n'avons pas de test de dépistage.

Ces travaux de recherche ont donc essentiellement porté sur la façon de traiter les fractions antihémophiliques une fois terminées pour éviter la transmission des hépatites. Ces travaux ont abouti dans plusieurs firmes commerciales étrangères et il a été prouvé par l'injection de telles fractions aux hémophiles qu'elles ne transmettaient plus le virus de l'hépatite B. Une seule étude clinique a été menée à bien. Elle concernait des hémophiles qui n'avaient jamais été transfusés et qui ont reçu le produit chauffé de la firme Hyland, l'Hemophil T. Cette étude a montré que ce nouveau produit ne transmettait pas l'hépatite B, mais par contre transmettait des hépatites non-A non-B.

4. *2ème question concernant ces produits :*

   En quoi peuvent-ils être intéressants dans la lutte contre la transmission du virus du SIDA ?

   Il faut redire que ces produits chauffés n'ont pas du tout été préparés en pensant au virus du SIDA mais les virologues savent que les virus HTLV sont sensibles à la chaleur et plus sensibles que le virus de l'hépatite. D'où la déduction purement intellectuelle que ces fractions ne devraient pas transmettre le virus du SIDA.Une seule étude permet de penser que notre hypothèse est bonne : la même étude faite avec l'Hémophil T de la maison Hyland qui a montré qu'aucun des hémophiles traités avec ce produit n'a acquis d'anticorps anti-HTLV ou anti-LAV, anticorps qui seraient témoin d'un contact avec le virus correspondant.

En conclusion, il existe une forte présomption que les techniques mises au point pour éviter la transmission de l'hépatite B soient également valables pour la transmission du SIDA ; mais d'autres études sont nécessaires.

Pour les sujets qui ont un déficit en facteur IX, des processus analogues sont en cours d'application sur les concentrés de type PPSB et également sur les concentrés dits "activés" pour lesquels le matériel de base est identique » (Sultan, 1985).

Fin février, le Dr Sultan remet aux organisateurs de la prochaine conférence mondiale sur le SIDA qui se tiendra à Atlanta en avril un projet de communication sur la séropositivité des hémophiles de son centre de Cochin. 60% des hémophiles sont séropositifs.

Le bureau de l'AFH tient une réunion le 8 mars. Aux termes du compte-rendu :

« les Drs Larrieu et Sultan ont évoqué quelques problèmes médicaux [...] En ce qui concerne les produits chauffés, il n'y a pas encore confirmation de leur production en France, mais rien n'exclut leur éventuelle utilisation par les hémophi-

les après l'expérimentation d'usage. Les hémophiles "vierges" seront traités par ces produits en priorité » (ALM).

ANALYSE V
1984 : L'ANNÉE DES ANTICORPS

DU SIDA À L'INFECTION PAR LE LAV/HTLV-III : NOUVELLES INCERTITUDES

Au printemps 1984, les données en faveur de l'implication du virus HTLV-III/LAV dans le SIDA deviennent de plus en plus convaincantes : le virus et surtout des anticorps contre le virus sont très fréquemment observés chez les malades du SIDA, ainsi que chez les personnes atteintes de lymphadénopathie et de symptômes associés au SIDA. Ce sont ces résultats, publiés le 4 mai dans Science par l'équipe américaine, qui entraînent la reconnaissance d'une implication du HTLV-III dans le SIDA[1]. En juillet, la mise en évidence par l'équipe française du virus et de l'anticorps chez un couple donneur-receveur impliqué dans un cas de SIDA où la transfusion est le facteur de risque apporte un nouvel élément de preuve sur l'implication du LAV/HTLV-III.

Cependant demeurent de nombreuses incertitudes sur le rôle de ce virus dans le déclenchement du SIDA clinique. Ainsi, en juin 1984, l'équipe française n'exclut pas que le LAV ne soit qu'une infection opportuniste, consécutive à l'immunodépression ; ce n'est que dans un article publié en novembre 1984 qu'elle considère avoir apporté la preuve que ce n'est pas le cas. De son côté, l'équipe américaine apporte cette preuve en septembre pour le HTLV-III : cette hypothèse devait donc être réfutée.

Une nouvelle énigme : la signification de la séropositivité

Les dépistages de l'anticorps menés au cours des recherches sur le virus font apparaître une donnée nouvelle : la fréquence élevée des anticorps contre ces virus au sein des échantillons d'homosexuels et d'hémophiles *en bonne santé*. Selon une formule plusieurs fois employée, **l'ampleur même de cette prévalence conduit à une grande prudence dans les conclusions à en tirer.**

La prévalence de l'anticorps est en effet une donnée particulièrement perturbante : elle prouve que de nombreuses personnes ont été en contact avec le virus LAV/HTLV-III, dans une proportion très supérieure à celle des cas cliniques jusqu'alors observé.

---

1 Les résultats de l'équipe française avec le LAV sont à cette époque moins satisfaisants ; mais la proximité du LAV avec le HTLV-III a été immédiatement notée par la communauté scientifique, particulièrement aux CDC, qui collaborent activement avec l'équipe française.

À la différence de la détection du virus, dont l'isolement est techniquement très complexe et peut difficilement être mis en œuvre sur une large échelle, la détection d'un anticorps contre le virus ne renseigne pas, en elle-même, sur la présence du virus : elle ne prouve qu'un contact passé avec ce dernier. Au-delà de ce fait, **la signification de la séropositivité demeure incertaine**, et la réduction de cette incertitude apparaît d'emblée comme un enjeu important pour la recherche.

Plusieurs relations doivent notamment être établies :

- quel est le lien entre l'anticorps et le virus ? En particulier, s'il est clair que l'anticorps représente la preuve d'un contact passé avec le virus, ce dernier est-il ou non présent chez le séropositif ?
- quel est le lien entre le virus et le SIDA clinique ? en particulier, **toute infection par le virus se traduit-elle, à plus ou moins long terme, par un SIDA clinique** ? Quelle est l'histoire naturelle de l'infection par le LAV/HTLV-III, et quel délai sépare la contamination de l'apparition de la maladie ?

Jusqu'alors, pour reprendre une métaphore courante, seules les lymphadénopathies représentaient la face cachée de l'iceberg, les cas de SIDA clinique représentant la face visible. La découverte de la forte prévalence de l'anticorps, marqueur direct du virus, à la différence des anomalies immunocellulaires (ratios T4/T8), peut faire penser que la masse cachée de l'iceberg est beaucoup plus importante que ce que l'on pensait.

Certes, les cas de SIDA associés à une transfusion ont conduit à reconnaître l'existence d'une période de latence qui peut être longue entre la contamination et la maladie. La connaissance de ce délai est une variable cruciale pour pouvoir valider l'un ou l'autre des scénarios : si le délai est déterminé, l'absence de cas clinique à l'issue de ce délai fournira une preuve en faveur du caractère non systématique du SIDA.

Tant que les relations ci dessus ne sont pas scientifiquement établies, **la séropositivité demeure une donnée très ambiguë, autorisant de nombreuses interprétations**, en fonction des différentes hypothèses envisageables :

- à un extrême, ces données peuvent signifier que tous les séropositifs sont infectés par le virus, qui joue un rôle majeur dans le déclenchement de l'immunodéficience et conduit systématiquement, au terme d'une période plus ou moins longue d'incubation, au SIDA clinique : tous les séropositifs développeront un SIDA, maladie à la mortalité particulièrement élevée.
- à l'autre extrême, on peut considérer que, comme pour de nombreux virus et rétrovirus[2], le spectre de réponses à l'infection est très large, allant de l'immunisation ou du portage

---

2 et notamment le HTLV-I, rétrovirus à la famille duquel l'équipe américaine considère qu'appartient le HTLV-III.

asymptomatique à l'immunodépression sévère, en passant par des symptômes modérés, l'intervention de cofacteurs étant nécessaire pour le développement du SIDA clinique.

Le premier scénario est très inquiétant. Les chercheurs qui l'évoquent insistent sur le caractère hypothétique des relations causales qui le sous-tendent, ce qui les autorise à *« espérer »* que le second scénario sera le plus probable.

Face aux incertitudes, le choix d'une interprétation rassurante

Les différentes études sur des personnes appartenant à des groupes à risque vont permettre d'établir que les porteurs d'anticorps peuvent transmettre le virus, que ce dernier peut être isolé chez certaines personnes séronégatives, que des homosexuels chez qui l'anticorps a été initialement décelé sont devenus séronégatives plusieurs mois plus tard, tout en restant en bonne santé

La possibilité que les anticorps jouent un rôle protecteur contre le virus est certes mentionnée, mais assez rarement, et jamais sur un mode affirmatif. Il est vrai que leur présence chez une grande majorité des patients atteints du SIDA clinique et la coexistence du virus et des anticorps chez certaines personnes[3], n'incite guère à considérer d'emblée que la présence d'anticorps est le signe d'une protection contre la maladie : dès juillet 1984, L. Montagnier considère qu'ils ne sont *« clairement pas protecteurs »*, et le répète en novembre[4].

En fait, au cours de l'année 1984, la plupart des interprétations, en particulier de la part des équipes ayant découvert le HTLV-III/LAV, tiennent pour acquise l'existence d'une longue période d'incubation[5] mais **privilégient deux hypothèses qui conduisent à estimer que le SIDA clinique n'est pas une conséquence systématique de la séropositivité :** l'existence d'une variété de réponses possibles à l'infection par le LAV/HTLV-III, ainsi que l'intervention de cofacteurs pour la survenue du SIDA clinique[6].

Les données susceptibles d'étayer l'une ou l'autre des hypothèses sont éparses et demeurent ambiguës ; elles ne sont publiées que tardivement. L'équipe américaine indique en juin que 10% des patients atteints de lymphadénopathie développent un SIDA en 2 ans[7]. Les premiers comptes rendus d'un suivi prospectif de séropositifs sont publiés en septembre : sur 22 homosexuels séropositifs suivis 2 ans, 2 ont développé un SIDA et 2 une lymphadénopathie, pro-

---

3 et notamment sur deux hémophiles B français étudiés par l'équipe française.

4 Aucun travail sur le sujet n'est publié jusqu'au printemps 1985.

5 Safai & al, 1984 [juin] pour l'équipe Gallo, Montagnier, 1984 [août] le disent explicitement.

6 L'existence de cofacteurs est une hypothèse de travail permanente de l'équipe française. Pour l'équipe américaine, elle est largement développée par Goedert & al., 1984 [septembre]

7 L'étude correspondante, reposant sur le suivi d'une cohorte d'homosexuels sur 2 ans, ne sera publiée qu'en mars 1985. Ce chiffre de 10% des lymphadénopathies évoluant en SIDA clinique a été cité par W. Rozenbaum en mars 1984, sans référence bibliographique, puis par l'éditorialiste de *Science* en mai 1984, sans référence non plus.

portion jugée « *faible* » par les auteurs, dont le Pr Gallo. Si d'autres chercheurs de l'équipe ont observé un taux supérieur (6,9% par an, sur un an), la mention de ce résultat est plus discrète (Goedert & al., 1984).

Même les chercheurs du CDC font preuve de prudence face à la séroprévalence du LAV/HTLV-III chez les membres asymptomatiques des groupes à risque. C'est assez frappant, puisque ces données sont tout à fait conformes à leur croyance initiale d'une contamination plus large que les seuls cas cliniques identifiés. La durée d'incubation de la maladie fournissait une explication satisfaisante de l'écart entre le nombre de transfusions et celui de cas de SIDA observés chez les hémophiles et les transfusés ; mais cette explication est moins adaptée pour expliquer l'écart entre les premières estimations de séropositifs et les cas cliniques chez les homosexuels : l'hypothèse des cofacteurs est ainsi mobilisée.
L'incertitude scientifique très importante qui entoure l'apparition d'une donnée pourtant bien perçue comme inquiétante par les chercheurs apparaît ainsi être une ressource qui leur permet de se rassurer et de rassurer leurs lecteurs. Conséquence de cette crainte, toute donnée susceptible de valider les hypothèses fondant le scénario optimiste sera immédiatement valorisée. En particulier, le moindre cas d'amélioration de l'état clinique et immunologique d'un séropositif sera interprété comme une preuve du caractère non systématique du SIDA[8]. Or, les incertitudes sur l'histoire naturelle de la maladie rendent scientifiquement impossible toute conclusion de ce type. En outre, il est clair que cette impossibilité de prouver quoi que ce soit est durable : on sait déjà que le rythme d'évolution de l'infection peut être long, et l'on ne dispose d'aucun recul : la maladie a été très récemment découverte.

L'AFH ET LES MÉDECINS FACE À LA SÉROPOSITIVITÉ DES HÉMOPHILES

Un environnement international évolutif

La séropositivité des hémophiles : l'interprétation rassurante d'une donnée menaçante.

En 1984, si les bilans lymphocytaires effectués chez les hémophiles font toujours apparaître des ratios T4/T8 fréquemment dégradés, l'existence même d'un lien entre ces anomalies et les formes cliniques du SIDA, comme avec les concentrés commerciaux demeure toujours aussi discutée. Pour de nombreux médecins d'hémophiles (Mannucci), les anomalies immonulogiques constatées sont la conséquence de la charge protéinique élevée des concentrées, et non un signe avant coureur du SIDA.
Les cas de SIDA demeurent d'ailleurs rares au regard des populations d'hémophiles. Le raisonnement permettant aux médecins d'hémophiles de justifier la poursuite de l'emploi des concentrés commerciaux reste donc structurellement inchangé : le risque de SIDA clinique

---

8 C'est très net dans le cas d'un travail de l'équipe française (Laurence, 1984).

est faible (1,75‰ aux États-Unis, 0,8‰ en Europe), le virus pourrait ne provoquer que des affections subcliniques ou modérées, comme l'hépatite B et la sécurité des produits alternatifs aux concentrés commerciaux n'est pas prouvée : il n'y donc aucune base scientifique pour modifier le traitement à base de concentrés existants. D'ailleurs, rares sont les centres de traitement à l'avoir fait, comme le montre une enquête européenne.

La séropositivité : la preuve d'un contact des hémophiles avec le virus impliqué dans le SIDA

Au moment où ces positions sont réaffirmées par les experts (Levine, Bloom) et entérinées par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie, les premiers dépistages de l'anti-HTLV-III/LAV effectués sur de petits échantillons d'hémophiles sont publiés à partir de juillet 1984 : ils font apparaître une très forte prévalence de la séropositivité chez des hémophiles en bonne santé traités avec des concentrés : de 47% à 90% aux États-Unis, 65% au Danemark, 53% en Bavière, de 60% à 47% en France[9] ; ces taux sont plus faibles en Grande-Bretagne (34%) et en Écosse (26%).

Ces nouvelles données sont particulièrement perturbantes. Les anomalies immunocellulaires étaient une manifestation d'un dysfonctionnement de l'immunité non spécifique, dont le lien avec le SIDA était très discuté. À l'inverse, l'anticorps est un marqueur *spécifique* d'un virus désormais *indiscutablement lié au SIDA*. Ces données marquent en outre une nouvelle similarité épidémiologique entre les homosexuels, principales victimes du SIDA.

Les interprétations de ces prévalences de l'anti-LAV/HTLV-III demeurent assez rares tant qu'elles ne concernent que des hémophiles traités avec des concentrés commerciaux. Lorsqu'une comparaison avec d'autres produits est possible, elles tendent à incriminer les concentrés commerciaux : en Grande-Bretagne, l'absence de séropositifs parmi chez les premiers donneurs de sang testés conduit à privilégier l'hypothèse d'une contamination par les produits importés, hypothèse que soutient la situation des hémophiles écossais.

Quant aux conséquences à en tirer sur la stratégie de traitement des hémophiles, seuls les contributions du Dr Melbye, qui n'est pas médecin d'hémophile mais spécialiste du SIDA, évoquent le problème, en s'inspirant directement des données observées : en juillet, avec L. Montagnier, il estime que les hémophiles vierges devraient être traités avec d'autres produits que les dérivés commerciaux, ces derniers « *[devant] être considérés comme probablement contaminés* »; en décembre, avec R. Gallo, il suggère que le traitement recourre à des produits issus de donneurs de zones à faible risque.

Il n'est pas sans intérêt de noter que l'on retrouve là une situation comparable à celle de Desforges début 1983 : un non-spécialiste se fonde sur des données très préliminaires paraissant

incriminer plus spécifiquement les concentrés commerciaux pour recommander de passer à des produits supposés moins risqués. Quoique fondée sur un indicateur dont le lien avec le SIDA est bien plus direct, sa position est exprimée de façon moins visible que celle d'un éditorial signé d'un responsable d'une prestigieuse revue internationale ; à la différence de celle du Desforges, qui avait suscité diverses critiques, elle est simplement ignorée.

Une hypothèse ad-hoc : l'inactivation du virus par le processus de production des concentrés

Ces données potentiellement inquiétantes (quel est l'avenir des nombreux hémophiles séropositifs ?) vont rapidement faire l'objet d'une interprétation rassurante. Le mécanisme est le même que pour la séropositivité en général : une hypothèse additionnelle qui réduit la portée de ces données. En fin d'année, deux articles et une communication suggèrent que ces anticorps pourraient être une réponse à un contact non pas avec le virus infectieux, mais avec des fragments de ce virus, qui aurait été inactivé par le processus de production des concentrés[10]. En d'autres termes, **les hémophiles séropositifs ne seraient pas réellement infectés par le virus**[11]. Ainsi s'expliquerait l'écart très important entre la forte prévalence de l'anticorps et la rareté des cas de SIDA cliniques chez les hémophiles.

Cette hypothèse remet donc en cause la signification même de la présence des anticorps chez les hémophiles. Émise par des médecins d'hémophiles (Levine) mais aussi par les chercheurs de l'équipe américaine (dont Gallo), envisagée par l'équipe française[12], elle ne peut qu'apparaître digne de considération.

Cette hypothèse est spécifique aux hémophiles. Elle est beaucoup plus rassurante pour eux que l'hypothèse des cofacteurs d'environnement : les hémophiles, dont les bilans immunitaires apparaissent fréquemment perturbés, et qui sont soumis à de nombreuses stimulations antigéniques de par leur traitement, sont fortement exposés à nombre de cofacteurs envisageables.

La justification a posteriori du refus de s'inquiéter des anomalies immunocellulaires

L'apparition d'un marqueur spécifique d'un virus associé ne permet d'ailleurs pas de trancher la question de la signification des anomalies immunocellulaires chez les hémophiles : les premières données sont ambiguës. En particulier, *les hémophiles présentant des bilans T4/T8 perturbés ne sont pas tous séropositifs*. Cette dernière donnée va dans le sens de ceux qui

---

9 60% à Necker dans l'étude franco belge, 47% dans l'étude MIR (60% chez les utilisateurs de concentrés étrangers).

10 L'hypothèse de l'immunisation n'est évoquée qu'une fois, par Levine (Kitchen & al., 1984).

11 Seule la recherche du virus chez les hémophiles séropositifs, plus complexe et plus coûteuse, permettrait d'en vérifier la crédibilité.

12 Dans l'article sur l'étude franco belge, rédigé fin 1984, les 6 membres de l'équipe française n'excluent pas cette possibilité (Rouzioux & al., 1985b).

avaient considéré, avant la reconnaissance du LAV/HTLV-III, que les causes de ces anomalies immunocellulaires étant multiples, elles n'étaient pas annonciatrices du SIDA.

L'absence de corrélation entre les anomalies T4/T8 et la séropositivité invalide à posteriori les bases empiriques sur lesquelles se fondait se fondait Jane Desforges début 1983 pour recommander l'abandon des concentrés chauffés.

Aucun article n'y fait référence, mais ces premiers résultats justifient a posteriori la position des nombreux médecins d'hémophiles qui avaient jugé inutile de modifier le traitement de leurs patients sur la base de données partielles et non prouvées. **C'est la seconde fois, en quelques années, qu'un pari volontariste d'ignorer des données biologiques inquiétantes mais ambiguës s'avère, avec le recul, justifié** : la fréquence des perturbations des transaminases n'était pas liée à une dégradation grave du foie, la fréquence des anomalies lymphocytaires n'est pas la manifestation d'un contact avec le virus impliqué dans le SIDA. Face à une nouvelle donnée inquiétante mais elle aussi ambiguë, la séropositivité, il peut être tentant de refaire un pari du même type.

Une donnée plus perturbante apparaît cependant début 1985 : la femme d'un hémophile séropositif est elle-même séropositive, et leur bébé a développé un SIDA. Non seulement ce cas appuie l'hypothèse d'une contamination par un agent infectieux et non d'une « fausse séropositivité », mais il laisse penser que les épouses et les enfants à naître des hémophiles sont exposés au risque de développer un SIDA.

Les produits chauffés : de nombreuses incertitudes

L'efficacité du chauffage : des résultats décevants sur l'hépatite, pas de preuve scientifique pour le SIDA

En matière d'inactivation virale des concentrés, les travaux des producteurs se concentrent sur l'hépatite si l'on en juge par leurs communications à Munich et à Rio[13], et les résultats sont peu probants. Les tests in vitro et les expérimentations sur les chimpanzés ne sont pas toujours confirmés par les études cliniques, lorsque les produits sont utilisés in vivo chez les hémophiles. En particulier, les essais cliniques effectués à Milan sur de jeunes hémophiles montrent dès mai 1984 que l'Hemofil T chauffé lancé par Hyland en 1983 ne protège pas de l'hépatite non-A non-B, ce qui conduit Levine à réclamer la mise en place d'études cliniques scientifiques, souhait repris par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie à Rio.

S'agissant du SIDA, **aucun article scientifique relatif à l'impact du chauffage sur le virus LAV/HTLV-III présent dans les concentrés thérapeutiques n'est publié jusqu'en février**

---

13 Pour les tests in vitro, les échantillons sont contaminés avec de nombreux virus, voire des rétrovirus, mais pas avec le LAV ou le HTLV-III. Quant aux essais sur les chimpanzés, ils ne s'intéressent qu'à l'apparition d'hépatites.

1985. L'article de Levy & al. (1984) concerne une expérience menée avec un rétrovirus *murin*, qui n'est indétectable *in vitro* qu'après un chauffage du concentré lyophilisé à 68°C pendant 96 heures, mais l'est encore si le chauffage ne dure que 72 heures. L'article précise que la lyophilisation paraît protéger le virus. Or, *les procédures appliquées par les producteurs américains qui chauffent le concentré à l'état lyophilisé comportent toutes une durée ou une température inférieure à ces conditions*[14]. Il est donc difficile de considérer que cet article valide l'efficacité des produits chauffés alors disponibles sur le marché.

La seule information sur l'effet du chauffage sur le LAV/HTLV-III émane du CDC, dans son bulletin hebdomadaire du 26 octobre. En 5 lignes, il fait mention de ses propres travaux de chauffage à 68°C pendant 24 heures, qui rendent *« le virus du SIDA »* indétectable *in vitro* par un nouveau test développé au CDC. La note éditoriale cite ensuite la recommandation de la NHF relative aux produits chauffés et considère que ses travaux *« préliminaires »* appuient l'utilité du chauffage. À cette date, la méthode de détection du virus n'a pas été publiée, et l'étude du CDC est effectivement suffisamment préliminaire pour qu'aucune référence « sous presse » ou « à paraître » ne soit fournie[15].

On peut supposer que, préoccupé depuis 1982 par l'exposition des hémophiles au SIDA et fidèle à son approche « activiste », le CDC a incité la NHF à recommander aux médecins d'hémophiles d'envisager de recourir aux produits chauffés. Les conseillers médicaux de la NHF, Aledort et Levine, n'ont jamais été particulièrement favorables aux concentrés chauffés, ni très inquiétés par le SIDA. Mais alors que 4 producteurs américains offrent ces produits, et que leur prix est désormais très proche de celui des concentrés non chauffés, le risque de déstabiliser l'équilibre existant entre offre et demande et de placer les médecins traitants dans une situation difficile est sans doute devenu moins important. De surcroît, la recommandation de la NHF n'est guère impérative et précise bien que l'efficacité du chauffage n'est pas prouvée[16]. Même la note éditoriale du CDC n'appelle qu'à une *réduction* de l'usage des concentrés non chauffés.

Quant à l'équipe française de recherche sur le SIDA, elle s'intéresse aux moyens d'inactivation du virus, mais *en milieu professionnel* (laboratoire d'analyse biologique) : sa première contribution à ce sujet concerne des désinfectants chimiques, et elle signale étudier les effets d'autres moyens, dont la chaleur et les radiations.

---

14 60°C pendant 72 à 74 heures pour Hyland, 68°C pendant 72 heures pour Cutter, qui participe à l'expérience, 60°C pendant 30 heures pour Armour. Le procédé d'Alpha est différent : le chauffage (60°C pendant 20 heures) a lieu avant la lyophilisation du concentré (« chaleur liquide »).

15 Selon Krever (1997, p. 756), ce travail sera achevé en décembre 1984. Le manuscrit de l'article rendant compte de ces travaux sera soumis en avril 1985 et publié en août 1985.

16 Ce qui laisse penser que cette recommandation est le fruit d'un compromis au sein du comité médical. Selon Krever (1997, p. 756) la majorité des participants à la réunion du comité médical de la NHF a estimé que la transition entre les produits non chauffés et chauffés devait demeurer de la responsabilité de chaque centre de traitement, seule une minorité réclamant un rappel des produits non chauffés.

Alors que les premières observations cliniques sur les effets du chauffage sur les hépatites mettent en évidence l'écart entre les tests in vitro et les résultats in vivo, ces derniers pouvant être décevants par rapport aux premiers, un seul résultat non publié de l'effet in vitro du chauffage sur le LAV/HTLV-III peut difficilement entraîner une adhésion scientifiquement fondée aux concentrés chauffés.

Des produits qui demeurent controversés

Ce n'est d'ailleurs pas sur un fondement scientifique que l'éditorialiste anonyme du Lancet s'appuie pour juger *« raisonnable »* l'importation de concentrés chauffés pour les hémophiles A de Grande-Bretagne[17] : dans la longue revue des incertitudes du moment, il rappelle que leur efficacité reste à prouver cliniquement. En revanche, il ne remet pas en cause la thérapeutique à base de concentrés, jugeant impraticable le retour aux cryoprécipités.

Il est intéressant de noter que cette position n'est pas celle des médecins d'hémophiles britanniques, et qu'elle suscite des critiques. En effet, si les pools de plasmas américains présentent des risques bien établis et que le chauffage n'a pas fait la preuve de son efficacité, il peut être aussi raisonnable et *« probablement juste scientifiquement »* de traiter les hémophiles britanniques avec des concentrés nationaux non chauffés en attendant que le centre de fractionnement national offre des produits chauffés. En conséquence, **le choix est laissé aux responsables de centres de traitement de l'hémophilie de *« faire à leur idée »*.**

Pour certains, l'hypothèse des stimulations antigéniques, susceptibles de jouer un rôle de cofacteur dans le déclenchement du SIDA, rend même dangereux le recours aux concentrés chauffés chez les nombreux hémophiles déjà séropositifs : le chauffage pourrait accroître les effets antigéniques des concentrés les moins purs. D'où leur recommandation *« vraiment pragmatique »* de ne pas modifier leur traitement : les séropositifs continueront à utiliser des concentrés nationaux non chauffés, tandis que les séronégatifs seront traités avec des cryoprécipités en attendant que les concentrés nationaux chauffés.

Lorsque le responsable des centres de traitement britanniques réplique et conteste cette proposition, les résultats de l'étude sur l'absence de séroconversion des hémophiles traités avec l'Hémophil T ont été publiés. Mais s'il la mentionne, il n'en fait pas un argument définitif : ce sont des *« résultats préliminaires encourageants »*. Si les chauffés ne sont pas absolument sûrs, les produits non chauffés, même nationaux, sont *« potentiellement contaminés »* et le resteront même après la mise en œuvre du dépistage des donneurs de sang. Sa conclusion est cependant nuancée : ***chaque situation doit être analysée spécifiquement, les risques des différents produits étant évalués au regard de la situation et de l'historique de chaque patient.***

---

17 Il est moins affirmatif sur les hémophiles B, qui paraissent moins exposés, même si certains ont développé le SIDA.

Sa seule recommandation générale est de faire une pause dans la croissance de la consommation en concentrés.

On peut d'ailleurs noter que les producteurs américains n'ont pas, en 1984, converti l'ensemble de leur production aux produits chauffés : les relevés de prix régulièrement publiés par la lettre professionnelle IB/PN montrent que les deux produits coexistent, les chauffés étant d'ailleurs deux fois plus cher au début de l'année. En mai 1984, Levine envisageait d'ailleurs sans état d'âme que les stocks de non chauffés soient écoulés avant que les produits chauffés prennent le relais.

Les hémophiles français et leurs médecins face à ces nouvelles données

Les études cliniques et leurs résultats

Début 1984, les données sur la situation immunologique des hémophiles français sont éparses, mais dans l'ensemble les anomalies lymphocytaires paraissent moins fréquentes qu'à l'étranger : le CTS de Lille n'en observe aucune et l'explique par le recours aux concentrés locaux, Necker en trouve près de 20% de nature non précisée, le CTS de Nancy 45%, dont 20% de ratios T4/T8 inversés.

La première diffusion d'une donnée relative à la prévalence de l'anti-LAV chez les hémophiles français survient au CNTS à la mi mars, où elle est signalée « *élevée* » dans un groupe de 133 hémophiles. Mais cette donnée peut difficilement être jugée inquiétante alors que trois semaines auparavant, à la SNTS, C. Rouzioux, virologiste de l'équipe française de recherche sur le SIDA, a conclu sa présentation en indiquant que « *de nombreux problèmes restent à résoudre pour incriminer définitivement HTLV ou LAV* », le rôle de cofacteurs n'étant pas exclu.

Dans la seconde partie de l'année, alors que l'hypothèse virale s'est renforcée, les dépistages du LAV/HTLV-III en cours ou effectués sur des hémophiles français font apparaître des taux élevés de séropositivité. Plusieurs études distinctes sont menées, auxquelles des membres du groupe français de recherche sur le SIDA, et particulièrement C. Rouzioux, sont étroitement associés.

Le groupe MIR, coordonné par le Dr Allain, a mené une étude multicentrique de septembre 1983 à mars 1984 sur le statut immunologique et virologique de 425 polytransfusés : 47% des hémophiles étudiés sont séropositifs, la proportion passant à 60% de ceux ayant été exclusivement traités avec du facteur VIII commercial. Pour les hémophiles récemment traités avec des produits français, la prévalence est de 43% chez les hémophiles B et de 34% chez les hémophiles A.

Le Dr Gazengel et AM Couroucé, qui participent au groupe MIR, contribuent également à l'étude franco-belge menée par l'équipe française qui montre que 60% des hémophiles intensivement traités à Necker sont séropositifs[18].

Ces deux études, dont les résultats sont disponibles avant la fin de l'année, font non seulement apparaître la forte prévalence de l'anti-LAV chez les hémophiles français, comparable ou supérieure à celle des hémophiles américains, mais montrent aussi :

- que le contact avec le virus est assez ancien : les sérums ont été prélevés en 1983 pour l'étude franco-belge, et jusqu'à avril 1984 pour celle du groupe MIR ; à Necker, on constatait déjà 36% de séropositifs sur des sérums prélevés en 1981 et 1982.
- que **le traitement intensif (à base de concentrés), dont l'AFH et les médecins promoteurs de la prophylaxie se sont fait les hérauts jusqu'à mi 1984, n'est pas sans rapport avec l'ampleur de cette séroprévalence** : 79% des hémophiles A intensivement traités par le Dr Gazengel à Necker en 1983 sont séropositifs, contre 4,4% des patients peu traités de Saint-Antoine, centre dirigé par un médecin réfractaire aux concentrés où seuls les accidents hémorragiques et les opérations chirurgicales sont pris en charge ;
- **que le système belge de traitement à base de cryolyophilisés poolés locaux, issus de donneurs contrôlés, qui constituait en juin 1983 un *« retour en arrière »* inacceptable aux yeux de l'AFH, n'a provoqué l'apparition d'anticorps que chez 3,4% de ses hémophiles**[19].
- que l'impact des concentrés de facteur VIII étrangers, **auxquels les médecins traitants ont eu massivement recours à partir de 1981 et dont l'AFH a vigoureusement exigé la poursuite des importations en 1983** est significatif : dans l'étude MIR, 60% des hémophiles ayant utilisé ces produits sont séropositifs, contre 34% de ceux ayant principalement ou uniquement utilisé des concentrés français.
- que **certains produits français, et notamment le PPSB sont très nettement impliqués** : dans l'étude du groupe MIR, 43% des hémophiles B traités avec du PPSB français sont séropositifs[20]. Concernant les concentrés de facteur VIII, les données présentées sont plus ambiguës : 34% des hémophiles récemment traités avec du facteur VIII national sont sé-

---

18 On peut noter qu'une émulation concurrentielle existe entre les médecins d'hémophiles : le Dr Sultan, qui ne participe pas au groupe MIR, lance en septembre 1984 un dépistage de l'anti-HTLV-III chez les hémophiles de son centre de Cochin, avec la collaboration des Drs Leibowitch et Pinon.

19 Contrairement à ce qui est souvent affirmé, y compris par des instances d'instruction françaises, les hémophiles belges n'étaient pas traités avec des cryocongelés unitaires, mais avec des produits *lyophilisés et poolés* (Ceuppens & al., 1984)

20 Paradoxalement, les hémophiles avec anticorps circulants traités avec du facteur IX *importé* sont les moins exposés (16%).

ropositifs ; si « la plupart » n'ont jamais reçu de concentrés étrangers, ce n'est pas le cas de tous[21].

Le Dr Gazengel a aussi contribué à l'étude clinique sur l'Hémophil T, menée de décembre 1982 à juin 1984. Le dépistage de l'anti-LAV effectué notamment par C. Rouzioux fait apparaître qu'à la différence de ceux traités avec des concentrés américains non chauffés, aucun des 18 utilisateurs de l'Hemophil T ne présente d'anti-LAV. Il s'agit de la **première étude fournissant un élément de preuve sur l'efficacité du chauffage sur le virus impliqué dans le SIDA.** De surcroît, il s'agit d'une étude *clinique*, alors qu'aucune étude in vitro sur le LAV/HTLV-III n'a encore été publiée.

Fin décembre 1984, lorsque le groupe MIR se réunit notamment pour discuter du manuscrit de l'article rendant compte de son étude, deux participants au moins connaissent toutes ces données, dont aucune n'est encore publiée[22] : le Dr Gazengel et C. Rouzioux, qui sont les deux seules personnes à avoir contribué à chacune des études[23]. Si l'étude franco-belge ne paraît pas évoquée, les résultats de l'étude clinique sur l'Hemophil T le sont.

Quelle stratégie face à des données perturbantes mais équivoques ?

Comme dans la plupart des centres d'hémophilie étrangers qui font des constatations comparables, l'exposition des hémophiles français au virus du SIDA s'avère donc très supérieure à ce que la fréquence des anomalies immunologiques pouvait laisser penser.

Ces données peuvent conduire les médecins d'hémophiles à envisager des décisions dans différents domaines : faut-il modifier la thérapeutique des hémophiles, et, si oui, quelles adaptations apporter ? que faire à l'égard des hémophiles séropositifs ? Ces décisions, dont les conséquences sont non négligeables à plus d'un titre, dépendent évidemment de l'interprétation qui est faite de ces données.

Des spécialistes du SIDA rassurants

L'article qui présente les résultats l'étude franco-belge, sans doute soumis en novembre 1984 est cosigné par 6 membres de l'équipe de recherche française sur le SIDA, dont L. Montagnier. S'il indique incidemment que *« le virus se répand chez les hémophiles français »*, il

---

21 Contrairement à ce qui est souvent affirmé, les résultats publiés de l'étude MIR ne permettent pas, en eux-mêmes, d'invalider l'hypothèse que les concentrés de facteur VIII français sont moins contaminants : le groupe des patients « traités avec des produits français » ne l'a été que *pendant un an* ; une fraction non précisée (mais minoritaire) a auparavant été traitée avec des produits étrangers, alors certains n'ont jamais été traités avant l'étude (le groupe comprend des hémophiles légers).

22 À l'exception de résultats partiels de l'étude franco-belge, signalés en septembre dans un article de M. Seligmann. Le Dr Escoffier-Lambiotte en a eu connaissance très tôt de par ses fonctions à la Fondation pour la Recherche Médicale, mais n'en a jamais fait mention dans son journal.

23 Il est difficile de savoir, à partir d'éléments de l'époque, à quelle date précise ces différentes données sont obtenues, et de déterminer si la connaissance est partagée entre les membres participant aux différentes études. Nous nous en tenons donc aux listes de signataires et compte-rendus de réunions.

observe aussi que les hémophiles demeurent dans leur très grande majorité asymptomatiques[24], et n'exclut pas la possibilité que la séropositivité ne représente qu'une réaction à des protéines virales inactivées. Ces interprétations rassurantes privilégient d'ailleurs la notion strictement factuelle de « séropositivité » à celle de « contamination par le LAV », expression qui constitue en elle-même une interprétation accompagnée de connotations inquiétantes ; de fait, l'article n'emploie jamais l'expression « contamination » et ne parle qu'une seule fois d'« infection »[25].

La tonalité dominante de la littérature internationale comme les perceptions de l'équipe française de recherche sur le SIDA, représentée par C. Rouzioux, incitent ainsi à minimiser l'impact de ces données en insistant sur les ambiguïtés et les incertitudes qu'elles comportent : ni l'effet d'une exposition au LAV ni la signification de la séropositivité, ***notamment chez l'hémophile***, ne sont établis.

La modification des pratiques thérapeutique : une option très coûteuse aux résultats incertains

S'agissant de l'attitude à adopter en matière de traitement des hémophiles, les enjeux en décembre 1984 sont non négligeables. Les concentrés non chauffés, étrangers et français, comportant un risque désormais établi d'exposition au LAV, l'alternative est soit le recours aux produits chauffés, c'est à dire aux importations, soit l'abandon de l'approche thérapeutique dominante à base de concentrés et le « retour en arrière », c'est-à-dire des injections moins fréquentes, voire le recours à des produits beaucoup moins pratiques, les cryoprécipités congelés *unitaires*. Cette dernière solution est la négation absolue de toute la stratégie de l'AFH et des médecins promoteurs des concentrés depuis près de 10 ans.

Quant à l'importation de produits chauffés, elle constituera une rupture manifeste de l'aggiornamento récemment conclu avec le RTF. Elle obligera à faire pression sur le CNTS et, au delà, sur le ministère de la santé, auprès duquel le CNTS doit rendre compte de ses décisions en ce domaine. Or, la volonté du ministère de réduire les importations est ancienne et bien connue. En outre, en période d'austérité économique, on peut s'attendre à le voir rechercher des économies à court terme[26]. Si la prophylaxie entraîne sans doute des économies à long terme dans le traitement de l'hémophilie, elle comporte des coûts immédiats nettement supérieurs. **Le risque n'est pas donc pas exclu que le ministère, s'il était amené à arbitrer un conflit entre l'AFH et le CNTS, préconise plutôt un « retour en arrière » momentané,**

---

24 aucun bilan immunologique (ratios T4/T8 notamment) n'est présenté, seules des investigations cliniques ont été menées.

25 À la différence de l'article sur les hémophiles danois, cosigné par L. Montagnier et JC Chermann, qui considérait que *« les anticorps ne sont clairement pas protecteurs »* et que *« les produits commerciaux devraient être considérés comme probablement contaminés »* (Meylbe & al., 1984)

c'est à dire une suspension des traitements intensifs voire, pour les hémophiles A, un recours aux cryoprécipités que les ETS non fractionneurs fourniraient sans doute volontiers[27]; ce délai permettrait aux fractionneurs de maîtriser la technique du chauffage sans que reprennent les importations.

Par ailleurs, quelle que soit la réaction envisagée, elle entraînerait certainement une diffusion de l'information sur le taux de séropositivité des hémophiles et le caractère infectant des produits français. Cela ne manquerait sans doute pas de susciter de vives inquiétudes chez les hémophiles, qui pourraient se détourner des concentrés et du traitement intensif, et aussi s'interroger rétrospectivement sur la pertinence des conseils qui leur ont été prodigués jusqu'à la fin 1984 par l'AFH et par les médecins promoteurs des concentrés, dans le cadre de la stratégie de promotion active des concentrés et de la prophylaxie menée depuis 1983. Certains responsables d'ETS ayant toujours critiqué la promotion des concentrés commerciaux par l'AFH et les médecins d'hémophiles, ne manqueraient sans doute pas d'insister sur la justesse de leur position.

Les effets pervers d'une communication constamment rassurante de l'AFH

L'information des hémophiles représente un enjeu très important pour l'AFH et les promoteurs des concentrés. En 1983, ils devaient à la fois lutter contre le RTF et contre le risque de démobilisation des hémophiles. Le compromis passé avec les représentants du RTF à l'automne 1983 a pacifié les relations de l'AFH avec la transfusion, d'autant plus que la production nationale de concentrés commence à augmenter de façon très sensible. En revanche, **la nécessité de rassurer les hémophiles n'a pas varié en 1984 ;** une part importante de la communication de l'AFH a été consacrée à convaincre les hémophiles que le SIDA n'est qu'un risque minime, non lié à la quantité de concentrés injectés, qui ne doit pas entraîner une diminution du recours aux concentrés ni même un report de la mise en œuvre de la prophylaxie. Cette stratégie est aussi celle des médecins promoteurs de la prophylaxie : dans leurs communications aux colloques en février (SNTS) comme en août (FMH), ils indiquent qu'il n'est pas question de remettre en question la thérapeutique à base de concentrés ni même le traitement prophylactique[28].

---

26 D'autant plus que la Sécurité sociale a lancé début 1984 une enquête sur le coût du traitement des hémophiles.

27 C'est d'ailleurs la solution que proposera le Dr Pinon à l'Assistance publique début février. Pour les hémophiles B, en revanche, le choix se limite à l'importation de produits chauffés : dans l'étude MIR, le PPSB (produit principalement par le CNTS) apparaît clairement responsable de la séropositivité des patients, et il n'existe pas de produit comparable aux cryocongelés pour eux.

28 On notera qu'en 1984, le volontarisme des médecins français promoteurs de la prophylaxie les distingue toujours de leurs confrères étrangers. Si la découverte d'une relation entre les anomalies immunocellulaires et la consommation de facteur VIII n'a pas conduit le Pr Manucci à abandonner les concentrés, il s'abstient cependant de mettre en place des traitements prophylactiques : ils entraînent une augmentation de la consommation alors que leur intérêt thérapeutique ne lui paraît pas établie

Rassurer les hémophiles apparaissait d'autant plus important que le Dr Saleun avait constaté que des hémophiles s'étaient inquiété du risque de SIDA[29]. Il n'avait pas observé, début 1984, une modification dans la prescription de produits antihémophiliques ; mais, au cours de l'année, une baisse de la consommation des concentrés de l'ordre de 20% s'inscrit progressivement dans les statistiques[30].

Or, le principal indicateur stratégique de l'AFH est la consommation de produits antihémophiliques. **Une baisse de la consommation est le signe d'une défiance à l'égard du traitement émancipateur que promeut l'AFH.** Elle marque donc une perte de l'influence exercée sur les hémophiles, leurs familles, leurs médecins traitants, et finalement un échec de la stratégie de l'association.

Chaque numéro de la revue a donc répété un message rassurant, dans lequel le risque du SIDA est minimisé par rapport à celui de l'hépatite, voire de l'appendicectomie. Pour contrer les informations inquiétantes diffusées par notamment la presse, A. Leroux stigmatise les *« contre-vérités »* et les *« rumeurs pernicieuses »* qui *« créent un climat de doute »*, et présente le message de l'AFH comme une information objective, faisant la part des certitudes et des hypothèses. **L'AFH, ses médecins conseillers et sa revue doivent devenir, auprès des hémophiles, la seule référence crédible en matière d'information relative au SIDA, à laquelle ils doivent *« faire confiance »*.** Comme en 1983, la résolution du congrès de la FMH (qui recommande en fait aux hémophiles de s'en remettre au jugement de leurs médecins traitants) constitue un élément de justification « objectif » de la position de l'AFH favorable aux concentrés.

La production nationale ayant pris le relais des importations pour les concentrés standard, **la promotion des concentrés passe désormais par la défense des produits français.** Situation paradoxale au regard de l'argumentaire utilisé par l'AFH pour faire plier le RTF, les produits disponibles à l'étranger ne sont plus présentés comme le nec plus ultra devant absolument être importés : au contraire, en octobre, l'intérêt des produits chauffés (étrangers) est minimisé, leur efficacité n'étant pas cliniquement prouvée.

Un dilemme difficile pour les promoteurs des concentrés

L'AFH et les médecins promoteurs du recours intensif sont en fait pris dans une contradiction croissante : ayant ramené le risque présenté par le SIDA à un niveau inférieur à celui de l'hépatite, accorder un intérêt marqué aux concentrés chauffés dont il est prouvé dès mi 1984 qu'ils ne protègent pas de l'hépatite risquerait de conduire les hémophiles à réévaluer le risque du SIDA et, en raison des incertitudes entourant cette maladie très médiatisée, à réduire

---

29 dans 38% des ETS ayant répondu à son enquête

30 la collaboration qui s'est établie avec le RTF permet d'ailleurs à l'AFH et aux médecins participant au groupe de coordination de prendre rapidement connaissance des tendances nationales.

l'usage des concentrés. Or, si l'année 1984 a été celle d'une certaine accalmie sur le front médiatique, la fin de l'année voit la réapparition d'articles alarmistes sur le SIDA, susceptibles d'inquiéter les hémophiles.

La situation est d'autant plus difficile que les progrès du génie génétique ont été beaucoup plus rapides que prévu, ce permet d'espérer, dans quelques années, la mise sur le marché de facteur VIII recombinant qui libérera les hémophiles des contraintes et des risques associés au produit d'origine humaine. Pour l'AFH, il faut *« tenir jusque là »*, c'est à dire notamment protéger les enfants des atteintes articulaires grâce à la prophylaxie pour leur permettre d'atteindre sans séquelle cette nouvelle période du traitement de l'hémophilie.

Fin 1984, les médecins d'hémophiles, et notamment le Dr Gazengel, qui a participé aux trois études achevées, sont ainsi confrontés à une alternative extrêmement délicate. Les données scientifiques sont ambiguës. Elles peuvent être interprétées de façon rassurante, ce qui permet de ne pas brutalement modifier les stratégies de traitement et de communication menées jusqu'alors, et évite diffuser les données sur la séroprévalence des hémophiles français qui pourraient être mal interprétées. Cette interprétation est d'ailleurs scientifiquement légitime : c'est celle adoptée par les spécialistes du SIDA dans la presse scientifique, que les membres du groupe français de recherche sur le SIDA qui sont en contacts réguliers avec les médecins d'hémophiles français ne remettent pas en cause. À l'inverse, une interprétation « maximaliste » de ces données obligera à les rendre publiques et à modifier immédiatement les pratiques thérapeutiques ; cela suscitera troubles et interrogations chez les hémophiles, et remettra sans doute en cause d'une façon ou d'une autre (arbitrage défavorable du ministère, méfiance des hémophiles) la thérapeutique intensive à base de concentrés. **Le coût d'une réorientation d'urgence du traitement sera particulièrement élevé pour les médecins promoteurs du recours intensif par les concentrés** : médecins traitants, ils devront interrompre les prophylaxies en cours, demander à leurs patients de réduire les injections, leur annoncer leur séropositivité et leur expliquer qu'elle est, au moins en partie, la conséquence des discours rassurants d'hier, de la promotion des concentrés, du traitement au « moindre doute » et de la prophylaxie, et de façon générale la relativisation permanente du risque du SIDA[31].

Le choix de l'abstention et du silence

Devant un tel dilemme, il n'est pas surprenant que les médecins traitants d'hémophiles choisissent la voie d'une interprétation rassurante, de surcroît légitimée par les chercheurs sur le SIDA, et décident en conséquence de conserver le silence, tant à l'égard des hémophiles que

---

31 La situation du Dr Gazengel est particulièrement inconfortable : conseillère médicale de l'AFH, membre de son comité d'administration, elle a activement promu les concentrés et la prophylaxie. 36% de ses patients étaient séropositifs avant 1983, près de 62% le sont fin 1983.

de la presse qui pourrait inquiéter ces derniers. Ainsi, le groupe MIR décide d'informer les responsables de la SNTS et de l'ADTS mais ne mentionne pas la DGS ; quant à la presse, seule l'hypothèse de réactions rendues nécessaire par d'éventuelles « *interprétations abusives* » est évoquée...

Le silence à l'égard des hémophiles n'est pas sans conséquence : si les séropositifs sont porteurs du virus, ils sont susceptibles de le transmettre à leurs partenaires sexuels. Les participants à la réunion du 19 décembre, en jugeant qu'« *aucune recommandation ne peut être donnée concernant la vie sexuelle des hémophiles* », négligent ce risque. Des incertitudes élevées subsistent sur ce risque, puisque le Dr Gluckmann va saisir le comité d'éthique sur la position à tenir vis à vis des personnes identifiées comme séropositives par les tests de dépistage.

Si aucune décision en matière d'information des hémophiles, ni de modification de la thérapeutique n'est prise, les médecins d'hémophiles recommandent cependant, le 8 février, que les hémophiles séronégatifs puissent bénéficier en priorité de concentrés chauffés « *dès qu'ils seront disponibles* » en France. Le 8 mars, ils émettent le même vœu pour les hémophiles vierges, non encore traités. En jugeant nécessaire d'établir une priorité en faveur de certains patients, ces médecins considèrent donc que tous les hémophiles ne pourront pas au même moment bénéficier des produits chauffés. Quant au critère pour établir cette priorité, il s'agit bien de la séropositivité : les hémophiles vierges et les séronégatifs, premiers bénéficiaires des produits chauffés, présentent la caractéristique commune de n'avoir pas encore été exposés au virus éventuellement présent dans les produits thérapeutiques.

Une décision collective, sans influence extérieure, connue de spécialistes du SIDA

Fin 1984, l'ampleur de la séropositivité des hémophiles et la responsabilité du traitement intensif et des concentrés, étrangers et français sont ainsi connues de tous les médecins d'hémophiles participant aux protocoles cliniques, responsables de grands centres de traitement (hôpitaux parisiens, internats) et pour nombre d'entre eux conseillers médicaux de l'AFH. Elles sont aussi connues de l'équipe française de recherche sur le SIDA, notamment de C. Rouzioux, étroitement associée aux dépistages effectués en 1984, et de quelques membres du réseau transfusionnel, appartenant soit au CNTS (Dr Allain, AM Couroucé, Dr Muller) soit à des ETS de province (Rouen, Tours, Le Havre, Chambéry).

Si, à bien des égards, les médecins d'hémophiles constituent une communauté particulière, il est clair que du point de vue de la situation sérologique de ces patients, les plus éminents d'entre eux ne sont ni isolés de la recherche de pointe sur le SIDA, ni sous-informés : au contraire, *ils sont à l'origine de la production des données sur le sujet.* Le 19 décembre, ils disposent de données qui ne sont pas encore connues du Dr Garretta (le Dr Allain les lui communique seulement début janvier), et ils prennent leurs décisions sans être aucunement

influencés ou manipulés, ni par le Dr Garretta, ni par aucun responsable national du réseau transfusionnel[32].

Quant à l'équipe française de recherche sur le SIDA, elle est très au fait de la situation des hémophiles, et particulièrement des hémophiles français : le virus LAV a été isolé sur deux hémophiles, les premiers dépistages sont effectués dans le laboratoire de l'hôpital Claude Bernard où C. Rouzioux met au point le test Elisa, L. Montagnier est cosignataire du premier article publié sur la prévalence des anti-LAV chez des hémophiles en juillet, participe à l'étude franco-belge et à l'étude clinique sur l'Hémofil T. Deux membres de l'équipe s'appuient sur les résultats de l'étude franco-belge pour demander une subvention de recherche. Enfin, participant à la réunion du 19 décembre, C. Rouzioux connaît les décisions prises par les participants, et notamment l'absence d'information des hémophiles, qui rend possible la contamination de leurs partenaires sexuels.

L'épisode de la subvention refusée permet d'ailleurs constater que l'incertitude scientifique constitue une ressource particulièrement plastique qui s'adapte aux stratégies des acteurs. En septembre, à l'appui de leur demande, Klatzmann et Gluckmann adoptent l'hypothèse maximaliste sur la signification de la séropositivité (« *il est tout à fait possible que chez nombre [des hémophiles séropositifs], la maladie puisse se développer ultérieurement* »), qui va à l'encontre de la tonalité dominante de la littérature scientifique du moment ; leur collègue C. Rouzioux fera preuve de beaucoup plus de prudence en décembre, tout comme le Dr Gluckmann lui-même lorsqu'il demandera l'avis du comité d'éthique, début janvier (« *la signification de la séropositivité anti-LAV chez un individu apparemment bien portant est totalement inconnue actuellement. Nul ne sait, en particulier, qui est "protégé" ou qui va évoluer vers la maladie, ni qui est porteur de virus capable de se propager et donc contagieux. Il est à prévoir que cette méconnaissance va persister pendant un certain temps* »).

Un impératif qui demeure : rassurer les hémophiles

Il est difficile d'établir, sur la base de documents d'époque, si les responsables de l'AFH sont mis au courant de ces données issues des travaux de médecins d'hémophiles et des chercheurs français sur le SIDA. Il est clair qu'ils peuvent aisément l'être, notamment par le Dr Gazengel qui appartient au conseil d'administration de l'AFH[33]. L'analyse de la revue montre cependant que l'AFH est bien informée de l'évolution des données relatives au chauffage. À la fin de l'année, alors que la presse médicale française vient de rendre compte des travaux en cours

---

32 Le Dr Allain est responsable d'un des départements de l'une des divisions de la direction bio-industrielle du CNTS. AM Couroucé est responsable du laboratoire de virologie du CNTS-Institut.

33 Le Dr Paître, membre du groupe MIR, est également membre de ce conseil. En fait, chaque médecin traitant appartenant au groupe MIR et chaque responsable de centre de traitement ayant participé à l'une ou l'autre de ces études pouvait informer les responsables nationaux ou régionaux de l'AFH.

sur le chauffage des concentrés pour réduire le risque de SIDA et d'annoncer que la Grande-Bretagne envisage de généraliser le chauffage en 1985, A. Leroux, tout en critiquant ceux qui abandonnent les concentrés pour se protéger d'un risque *« hautement hypothétique »* annonce dans la revue de l'AFH la prochaine mise à disposition de produits plus sûrs, grâce au chauffage. Au regard des articles des années 1980-1982, où A. Leroux et les responsables de l'AFH appelaient les hémophiles à réclamer des concentrés, voire à *« menacer »*, cet article manifeste une nette différence de ton.

L'absence de sentiment d'urgence est encore plus nette dans le numéro daté de mars de la revue : alors que les résultats de l'étude sur l'Hémophil T sont désormais publiés, le Dr Sultan, qui achève ou vient d'achever le dépistage de l'anti-HTLV-III sur les hémophiles du centre de Cochin (60% de séropositifs), présente les concentrés chauffés comme des produits dont l'efficacité sur le LAV doit être confirmée. Son article relativise tout à la fois le processus de découverte de son effet (*« déduction purement intellectuelle »*), la signification de l'anticorps (*« qui serait témoin d'un contact avec le virus »*) et l'apport de l'étude clinique (unique, elle constitue *« une forte présomption [...] mais d'autres études sont nécessaires »*).
La position du Dr Sultan est d'autant plus paradoxale que le dépistage de ses patients a été fait par le Dr Pinon et le Dr Leibowitch, qui viennent de mettre en évidence un taux de séropositivité de 0,5% chez les donneurs de sang de Cochin. Médecin exerçant dans l'hôpital du Dr Pinon, elle a sans nul doute reçu la note de ce dernier alertant en janvier les services de ce risque transfusionnel. Début février, le Dr Pinon estime que les hémophiles sont *« les receveurs les plus menacés du fait des quantités importantes de produits sanguins qui leur sont nécessaires »*. On peut supposer qu'il a fait part au Dr Sultan de cette opinion, alors qu'il va cosigner avec elle une communication pour le congrès d'Atlanta sur le SIDA. En d'autres termes, **le Dr Sultan est sans doute, en février, l'une des personnes les mieux placées pour mettre en doute la sécurité des produits issus de donneurs parisiens.** Mais la solution proposée par le Dr Pinon à l'Assistance publique, à savoir la production de cryoprécipités congelés provenant de donneurs séronégatifs, va à l'encontre de la thérapeutique défendue de longue date par le Dr Sultan. Comme ses collègues, le Dr Sultan préfère de facto l'abstention cette remise en cause de son action passée.
L'absence de sentiment d'urgence transparaît également dans le courrier qu'adresse le Dr Allain aux responsables du CNTS, le Pr Ruffié et le Dr Garretta, en plein conflit de pouvoir, pourtant moins impliqué dans la promotion des concentrés et de la prophylaxie. S'il indique nettement que les produits français sont *« infectants »*[34], il ne réclame pas une importation immédiate et massive de concentrés chauffés pour protéger les hémophiles français du SIDA,

---

34 Ce n'est scientifiquement établi que pour le PPSB, produit dont le CNTS est l'un des principaux producteurs (cf. notes supra).

mais la signature à la date prévue du contrat avec Immuno, dans le cadre d'un projet **qui ne prévoit une fabrication par le CNTS qu'au cours de l'année 1985**. L'importation *« massive »*, *« sous la pression des hémophiles et des médecins »* est au contraire présentée comme une conséquence de la non signature du contrat, qu'il convient d'éviter.

La situation de l'association et des médecins d'hémophiles français s'inscrit bien dans la problématique que nous avons observé au niveau international : face à des données équivoques dont certaines interprétations pourraient remettre en cause la stratégie thérapeutique émancipatrice de l'hémophilie et ses promoteurs, des interprétations rassurantes sont privilégiées et diffusées.

Cependant, une spécificité française est la situation stratégique particulière de l'association et des promoteurs de concentrés et de la prophylaxie. Leurs objectifs stratégiques (reconnaissance de la légitimité de la thérapeutique à base de concentrés, reconnaissance institutionnelle de leur rôle dans le pilotage du réseau transfusionnel) ont été récemment atteints. Ils ont nécessité un important travail de légitimation interne et externe, passant notamment par une communication, voire une propagande, intense. Aux yeux de ce qui les ont obtenus, ces résultats peuvent paraître d'autant plus fragiles qu'ils ont atteints récemment, et de haute lutte.

Une autre spécificité française, liée à la précédente, est peut-être le degré de contrôle exercé par l'association et par les médecins sur les hémophiles, et la dépendance, objective ou consentie, des hémophiles en matière d'information à l'égard de l'association et/ou de leurs médecins. Une différence avec la situation américaine paraît être les rappels de produits auxquels ont procédé, à plusieurs reprises, les producteurs de concentrés ; ces rappels étaient susceptibles de faire prendre conscience aux médecins et aux hémophiles de l'existence d'un risque ; à notre connaissance, aucun produit n'a jamais été rappelé en France en 1983 ou 1984[35].

LE RÉSEAU TRANSFUSIONNEL FACE A DE NOUVELLES MENACES

À l'étranger, des organismes de transfusion dans l'expectative face aux risques viraux

Une perception du risque toujours limitée aux cas de SIDA cliniques

Au début de l'année 1984, les milieux transfusionnels demeurent assez critiques face aux données publiées par le CDC. Si le risque transfusionnel n'est plus nié, il est cependant largement relativisé, d'autant plus que les positions alarmistes du CDC au début de 1983 ne paraissent pas confirmées : le nombre de cas de SIDA lié à la transfusion sanguine ne connaît

---

35 Il ne s'agit là cependant que d'hypothèses que nous ne sommes pas en mesure de valider, en l'absence de données sur les rapports internes au sein de l'association, du groupe des médecins d'hémophiles et sur

pas de progression relative. Certains membres du CDC adoptent d'ailleurs un discours plus mesuré. En d'autres termes, le SIDA est un nouveau risque de la transfusion sanguine, comme l'hépatite ; il est certes plus grave, mais beaucoup moins fréquent.

Aux États-Unis comme en Allemagne, ce risque n'est d'ailleurs pas suffisant pour que l'on adopte un test de dépistage non spécifique comme l'anti-HBc : l'impact négatif sur la collecte apparaît très supérieur au gain de sécurité que l'on pourrait en attendre. Le même raisonnement s'applique d'ailleurs aux hépatites non-A non-B.

La reconnaissance du rôle du LAV/HTLV-III dans le SIDA ouvre certes la voie à un dépistage systématique des dons du sang par recherche de l'anticorps, marqueur plus spécifique ; mais elle ne modifie pas fondamentalement, en 1984 la perception du risque.

Le développement des premiers tests de laboratoire a ouvert la voie à des dépistages sérologiques dans chez les personnes en bonne santé appartenant à deux groupes à risque faciles à étudier : les hémophiles traités et les homosexuels fréquentant les dispensaires antivénériens. Ils ont fait prendre conscience, mi-1984, de l'existence d'un grand nombre de séropositifs totalement asymptomatiques.

S'agissant du risque transfusionnel, la situation est différente : les receveurs comme les donneurs ne constituent pas de petits groupes bien circonscrits se prêtant à de telles études, et l'on ne dispose pas de données publiées, en 1984, sur les taux de prévalence dans ces populations. Le seul indicateur du risque de SIDA transfusionnel demeure donc le nombre de cas de SIDA ou de syndromes associés chez les receveurs de transfusions.

Pour la transfusion, la reconnaissance du rôle du virus ouvre surtout la voie à l'entrée en vigueur, à terme, d'un dépistage d'un marqueur direct, applicable en routine sur tous les dons du sang.À cet égard, le gouvernement américain adopte une démarche particulièrement active.

Le dépistage généralisé du LAV/HTLV-III est-il justifié ?

Cependant, lorsque, à partir de fin 1984, les premiers lots américains sont en cours de test, la communauté transfusionnelle manifeste de nombreuses réticences devant la mise en œuvre rapide d'un dépistage systématique des dons du sang à partir des tests existants, et critique plus ou moins ouvertement l'activisme du gouvernement. En effet, si la présence de l'anticorps anti-LAV/HTLV-III est bien le signe direct d'une exposition passée au virus, de nombreuses incertitudes demeurent, qui suscitent les inquiétudes des banques de sang. Or, le gouvernement émet des recommandations relatives au dépistage dès janvier 1985, *avant même que les tests ne soient approuvés et disponibles.*

---

l'emprise effective de l'association et des médecins sur les perceptions et les comportements des hémophiles, en France comme à l'étranger.

La justification et l'efficacité du dépistage des anticorps anti-LAV/HTLV-III[36] pour prévenir le SIDA post-transfusionnel reposent en effet sur des relations causales : le lien entre la présence de l'anticorps et la présence du virus chez le donneur d'une part, le lien entre le virus et le SIDA, chez le receveur (et le donneur) d'autre part.

L'impact du dépistage sur la collecte de sang et donc sur l'équilibre entre demande du système médical et production des organismes de transfusion dépendant en outre de données épidémiologiques : la fréquence de l'anticorps au sein de la population des donneurs, la fréquence des porteurs du virus non porteurs de l'anticorps. Ces derniers peuvent être de deux types : soit des personnes récemment infectées par le virus (car pendant la phase de « séroconversion », le virus est déjà présent alors que l'organisme n'a pas encore produit d'anticorps), soit des personnes qui ne sont durablement porteuses que du seul virus.

Plusieurs cas de figure rendraient le dépistage à la fois inefficace et très déstabilisant pour l'équilibre entre offre et demande :

- une forte fréquence de l'anticorps parmi les donneurs, associée à une forte fréquence de porteurs de virus non porteurs de l'anticorps, particulièrement dans le cas où le lien entre l'anticorps et le virus d'une part, entre le virus et le SIDA d'autre part seraient bien établi. Le dépistage, indispensable, diminuerait beaucoup la ressource disponible sans pour autant garantir totalement son innocuité.
- une forte fréquence de l'anticorps, alors que le lien entre l'anticorps et le virus, ou entre le virus et le SIDA s'avèrerait assez lâche : le dépistage diminuerait beaucoup la collecte sans réelle justification.
- une forte fréquence de l'anticorps, une forte fréquence de porteurs de virus non porteurs de l'anticorps, un lien mal établi entre l'anticorps et le virus, un lien bien établi entre le virus et le SIDA. C'est le pire des cas : la collecte est fortement affectée, sans que le dépistage améliore beaucoup la sécurité transfusionnelle.

  Mutatis mutandis, c'est exactement ce type de situation qui conduit la communauté transfusionnelle à s'opposer avec constance depuis plusieurs années au dépistage de l'anti-HBc et des ALT pour diminuer l'hépatite non-A non-B[37]. En décembre 1984, des chercheurs des NIH s'opposent à nouveau à ces dépistages dont ils estiment qu'ils pourraient réduire de 61% les hépatites post-transfusionnelles.

---

[36] et plus précisément d'une classe d'anticorps particulière.

[37] Perte de 5 à 8% de la collecte, alors que l'on sait que certains porteurs de ces marqueurs ne sont pas contaminants et que certaines contaminations sont le fait de personnes qui ne portent pas ces marqueurs.

À l'autre extrême, le dépistage est efficace mais demeure déstabilisant si l'on observe une forte fréquence de l'anticorps, une absence de porteurs du virus sans anticorps, et si les relations entre l'anticorps, le virus et la maladie sont étroites.

Pour les organismes de transfusion, le meilleur cas de figure est celui d'un dépistage efficace et sans réel impact sur la collecte : faible fréquence de l'anticorps, absence de porteurs du virus sans anticorps. Dans ce cas, la solidité des relations entre l'anticorps et le virus, et entre le virus et la maladie deviennent paradoxalement moins importantes.

Bien entendu, si les performances du test de dépistage ne sont pas satisfaisantes, les situations analysées ci dessus voient leurs bilans modifiés.

En particulier :

- tout faux négatif (porteur de l'anticorps non détecté) représente une perte d'efficacité du dépistage : plus le taux de faux négatifs est important, moins le dépistage garantit l'innocuité de la collecte.
- tout faux positif (donneur faussement détecté comme porteur de l'anticorps) représente une perte injustifiée de ressource. Plus le taux de faux positifs est important, plus le dépistage risque de déstabiliser la collecte.

  La possibilité de réhabiliter les « faux positifs » en effectuant un test plus précis de confirmation, s'il rétablit l'équilibre entre offre et demande, en dégrade le bilan économique pour l'organisme de transfusion, particulièrement si le test de confirmation est coûteux en matériel et/ou en main d'œuvre.

Enfin, le test de dépistage lui-même peut poser des problèmes d'interprétation, et de choix des seuils d'exclusion. La technique Elisa ne donne en effet pas un résultat binaire directement significatif ; elle provoque des réactions colorées quantifiables. Le seuil de positivité peut être fixé de façon plus ou moins stricte par l'utilisateur[38].

Si ces divers critères d'appréciation s'appliquent à tout test de dépistage visant à prévenir une maladie transmissible, le cas du dépistage du SIDA présente une spécificité : il s'agit d'une maladie qui demeure statistiquement très peu fréquente mais **très médiatisée et très stigmatisante**, qui suscite de nombreuses inquiétudes dans la population. Les conséquences en sont doubles : aux États-Unis, il s'agit d'un dossier sur lequel l'administration Reagan s'implique beaucoup, et fait preuve d'un net activisme ; d'autre part, la question de l'information du donneur identifié comme séropositif acquiert une importance particulière.

Sur ce dernier point, l'attitude à tenir va à nouveau dépendre de la nature des relations entre l'anticorps et le virus, et entre le virus et la maladie. Si la séropositivité est la manifestation de la présence d'un virus qui peut contaminer autrui, il peut paraître indispensable d'informer

le donneur de son état. L'impact de cette décision sur les organismes de transfusion n'est pas neutre. S'il est décidé d'informer le donneur, et que le test identifie des faux positifs, un test de confirmation sera nécessaire même si le sang « faussement positif » n'est pas récupéré.

Fin 1984-début 1985, lorsque la perspective de mise sur le marché des tests de dépistage Elisa se précise, la plupart des données nécessaires à une appréciation prospective des risques et des avantages d'un dépistage systématique sur tous les dons dans tous les centres de transfusion font encore très largement défaut. Les relations entre présence de l'anticorps et présence du virus, entre présence du virus et développement du SIDA demeurent largement inconnues et discutées ; on ne dispose d'aucune donnée épidémiologique sur la fréquence de la séropositivité et de la présence du virus sans anticorps. La forte prévalence de l'anticorps au sein des populations à risques, très supérieure à celle des cas cliniques, peut cependant justifier une certaine inquiétude quant à l'impact sur la collecte.

En outre, les premières informations disponibles sur les tests laissent prévoir des taux significatifs de faux positifs[39], alors même que la méthodologie pour calculer ce taux peut paraître très discutable. En effet, on ne dispose pas d'échantillons de référence dans lesquels on est sûr que se trouvent ou ne se trouvent pas les anticorps, ce qui rend impossible la détermination de la sensibilité et de la spécificités absolues[40]. Or on a vu que dans tous les cas, la présence de faux positifs dégrade la balance coût/avantage du dépistage. Il n'est donc pas surprenant que de nombreuses critiques de l'activisme des autorités se fassent jour dans la presse scientifique.

Dans une large mesure, de nombreux transfuseurs perçoivent la situation comme piégée : **même si scientifiquement les données manquent pour prouver l'intérêt de la mise en place de ce dépistage, le caractère direct du marqueur (un anticorps d'un virus impliqué dans le SIDA) et la forte pression politique et sociale rendent difficilement évitable sa mise en place et sa généralisation.** Cette perception est particulièrement nette pour les banques du sang des régions où les cas de SIDA sont rares ou inexistants : le test va leur imposer de nouvelles contraintes, qui leurs paraissent disproportionnées au regard du risque local.

D'où la volonté d'une mise en œuvre progressive, non obligatoire, permettant notamment d'évaluer la prévalence de l'anticorps dans la population des donneurs, et donc mieux apprécier les conséquences que comporterait la systématisation du dépistage sur un équilibre transfusionnel perçu comme fragile.

Le réseau transfusionnel français face à de nouveaux enjeux

---

38 ce qui conduit à exclure de 1,35% des donneurs à 7,4% des donneurs suivant les cas... (Weiss & al., 1985).

39 10% selon *Nature* en décembre.

40 La circularité de ces notions apparaît nettement dans l'article de l'équipe américaine présentant les tests : *« par définition, les malades du SIDA séronégatifs sont de faux négatifs et les donneurs de sang séropositifs sont des faux positifs »* (Weiss & al., 1985)

Le SIDA : un risque d'une « extrême rareté » qui s'avère cependant bien réel...

Au début de l'année, le risque que comporte la transfusion sanguine est désormais reconnu par le RTF, mais il apparaît statistiquement très faible, notamment au regard des complications infectieuses et immunologiques que comporte la transfusion. La contagiosité apparaît inférieure à celle de l'hépatite B, et les hypothèses de stimulations allogéniques répétées et/ou de facteurs individuels de susceptibilité sont envisagées. Enfin, la France apparaît toujours préservée du SIDA post-transfusionnel. Aucun cas impliquant des produits exclusivement français n'a été signalé.

Une sélection clinique des donneurs décevante et peu appliquée

La journée d'études organisée par la SNTS sur le SIDA montre que le réseau ne se désintéresse pas du sujet ; mais si elle est l'occasion de faire des constats sur les pratiques des ETS (application très hétérogène et parfois ignorance de la circulaire de 1983, collectes carcérales) et les risques que certaines comportent, elle n'entraîne aucune réaction visible de la part des instances transfusionnelles comme la SNTS ou l'ADTS. De même, les responsables des ETS qui assistent à cette réunion ne modifient pas leurs pratiques. À Paris, l'Assistance publique augmente ses collectes de rues, notamment aux Halles et à Beaubourg.

Au titre des mesures préventives, de nombreux ETS profitent de la latitude que leur offre la circulaire pour ne pas informer chaque donneur avant le don ; et lorsque des questions sont posées, elles ne le sont qu'à certains donneurs jugés à risque par le médecin de collecte. Aux yeux du Dr Saleun comme du Dr Habibi, **la sélection des donneurs sur la base de leur situation ou de leur comportement ne peut donner des résultats satisfaisants** : les modalités pratiques des collectes mobiles ne permettent pas un entretien confidentiel avec les donneurs dont certains dissimulent leur situation, et certains critères d'exclusion des donneurs au regard du SIDA, relativement arbitraires, ne garantissent pas une réelle sécurité.

Quant aux tentatives de recours à dépistages sérologiques, qui ne peuvent encore reposer que sur des marqueurs indirects[41], leurs résultats font apparaître que **les critères biologiques ne recoupent pas celui de groupe à risque appliqué aux donneurs de sang**. Ainsi, la fréquence de marqueurs non spécifiques comme l'anti-HBc ou la β2microglobuline est faible parmi les donneurs appartenant à des groupes à risque identifiés par le questionnaire du CNTS à la mi 1983. À Strasbourg, c'est dans le groupe de contrôle constitué de donneurs de sang sans facteur de risque qu'on relève deux cas d'anomalies cellulaires alors que ce n'est le cas d'aucun des prisonniers pris comme échantillon de donneurs à risque. Ces résultats sont démobilisants : les donneurs identifiés comme à risque a priori ne sont pas porteurs des marqueurs biologiques associables au risque ; certains donneurs supposés sans risque s'avèrent

porteurs de tels marqueurs. **L'effort de sélection des donneurs ne peut qu'apparaître injustifié.**

Face à ces résultats, on n'est pas surpris de voir le Pr Soulier s'en tenir à ses positions habituelles : la mise en œuvre de dépistages sérologiques non spécifiques n'est pas justifiée, et poserait en outre d'importants problèmes techniques ou économiques. Ce raisonnement a déjà été mobilisé à propos des hépatites : si une méthode de dépistage indirecte ne permet pas d'éliminer 100% des dons dangereux et uniquement les dons dangereux, il est inutile de la mettre en œuvre. En d'autres termes, mieux vaut pas de test indirect qu'un test indirect imparfait.

La conclusion de la contribution bien informée du Dr Habibi à la journée de la SNTS rappelle l'argumentation des médecins d'hémophiles : **la médiatisation de ce nouveau risque, d'une « extrême rareté », ne doit pas remettre en cause le recours à une thérapeutique transfusionnelle.**

La découverte fortuite de données moins rassurantes

C'est au courant de l'année qu'apparaissent, de façon éparse et parfois fortuite, quelques éléments nouveaux susceptibles de remettre en cause la croyance en la sécurité du don bénévole du sang en France.

Mi 1984, des anticorps anti-HTLV-III sont découverts chez trois malades récemment transfusés appartenant à un groupe témoin de 126 personnes hospitalisées dans une étude de la prévalence du HTLV-III dans les groupes à risque. Cette donnée est la première qui, sur le fondement d'un marqueur sérologique spécifique, peut inciter à réviser l'idée que le risque de SIDA post-transfusionnel en France est faible[42]. C'est aussi la première qui peut faire soupçonner que des contaminations transfusionnelles se sont produites sans avoir encore entraîné de manifestations cliniques, et demeurent donc inconnues.

Cette découverte est tout à fait fortuite. Elle est en outre le fait d'un outsider : le Dr Leibowitch n'appartient pas au milieu transfusionnel ; c'est aussi un ancien membre du groupe français de recherche sur le SIDA qui collabore maintenant avec le Pr Gallo et défend la thèse de l'appartenance du HTLV-III à la famille HTLV. Sa crainte de la transmission du SIDA par transfusion sanguine le conduit à se rapprocher du PTS de Cochin pour tenter de protéger son beau-père qui doit être opéré, puis à entamer un dépistage expérimental sur les donneurs du CTS ; mais cette initiative locale ne paraît pas avoir fait l'objet d'une information aux instances transfusionnelles avant la fin décembre 1984.

---

41 En février 1984, il n'existe pas de test utilisable en routine pour l'anti-LAV ou l'anti-HTLV-III. À cette date, les résultats de l'équipe française avec le LAV sont d'ailleurs encore assez peu sensibles.

42 Une étude du même type menée par l'équipe française fait apparaître 1 cas de séropositivité dans un groupe témoin de 100 donneurs du CNTS, mais qui n'est pas confirmé par un dépistage radioimmunologique.

À l'automne, on découvre à nouveau des séropositifs dans des groupes témoins d'études menées sur un groupe à risque. Dans l'étude franco-belge, menée par l'équipe française de recherche sur le SIDA, l'un des 300 donneurs de sang est séropositif. Dans un autre travail de l'équipe française[43], l'un des 100 donneurs de sang est séropositif. Ces découvertes ne paraissent avoir suscité aucune réaction[44].

D'autre part, un second cas de SIDA où la transfusion est le seul facteur de risque identifié est signalé en juillet par le BEH. **C'est surtout le premier cas où la transfusion a eu lieu en France, avec des produits français non poolés**[45]. Le CTS de Bobigny, relevant de l'Assistance Publique, engage une enquête pour retrouver les donneurs à l'origine des produits injectés aux patients.

Au niveau des instances transfusionnelles, on ne relève pas de trace d'une action autonome sur le sujet SIDA post-transfusionnel en dehors de l'organisation de la journée d'étude de février 1984. En particulier, aucun dossier n'est présenté à la CCTS. Lorsqu'il apparaît que des tests de dépistage seront disponibles courant 1985, nulle réflexion ne paraît s'engager sur de nouvelles mesures à prendre en matière de transfusion sanguine. Le groupe de travail constitué à la suite de la CCTS de novembre va se consacrer à la mise à jour des documents d'information des donneurs, actualisant les connaissances sur le SIDA depuis juin 1983. Les débats qui démarrent aux États-Unis ne paraissent pas avoir suscité une réflexion comparable en France ; en particulier, c'est le Dr Gluckmann et non la SNTS ou un responsable du réseau qui demande l'avis du comité d'éthique.

Fin 1984 début 1985, seuls quelques membres subalternes des institutions transfusionnelles manifestent une réelle inquiétude : la virologiste du CNTS, AM Couroucé, qui aimerait disposer de tests de dépistage pour affiner la connaissance du risque que présentent les donneurs, un responsable de CTS parisien, le Dr Pinon, qui plus est associé à un chercheur « renégat », le Dr Leibowitch.

On peut là encore constater que l'équipe française de recherche sur le SIDA est bien informée de l'existence du risque transfusionnel, y compris en France. Si les hémophiles ont fourni des prélèvements où le virus a pu être isolé, ainsi que des statistiques sur la prévalence de l'anticorps, c'est l'analyse d'un cas de SIDA post-transfusionnel (certes américain) qui lui a permis de démontrer l'un des postulats de Koch, important élément de preuve établissant le rôle du LAV dans le déclenchement du SIDA (Féorino & al., 1984). Et, on l'a vu, ses études ont fait apparaître, avant même le dépistage de l'anti-HTLV-III à l'Assistance publique, 2

---

43 Laurence & al., 1984 ; publié en novembre 1984, l'article ne précise pas à quelle date le dépistage des donneurs de sang a été effectué.

44 Le groupe de recherche français va cependant demander au comité d'éthique quelle attitude adopter vis à vis des donneurs ainsi détectés comme séropositifs : faut-il les informer ou leur taire leur état ?

45 Le premier cas, on s'en souvient, avait été transfusé à Haïti.

séropositifs dans deux échantillons de 400 donneurs de sang, soit une prévalence globale de 0,5%.

Les concentrés chauffés : une menace qui se précise sur la voie de l'autosuffisance

En 1984, le RTF fait la preuve de sa capacité à relever l'enjeu de l'autosuffisance, particulièrement sur les produits du fractionnement. La production nationale augmente fortement, aussi bien quantitativement (concentrés antihémophiliques) que qualitativement (immunoglobulines). Les félicitations reçues par le Dr Garretta lors de la réunion de janvier 1985 consacrée aux importations sont particulièrement importantes : le RTF, notamment les grands centres de fractionnement, a finalement su restaurer sa position.

S'agissant du chauffage des concentrés, la position du réseau demeure inchangée début 1984 : plus coûteux car de rendement moindre, leur efficacité et leur innocuité doivent être scientifiquement établies avant que leur usage soit généralisé. Seul le CNTS s'est lancé sur cette voie, en entamant dès 1983 des discussions avec Immuno.

Cependant, **la menace que représentent les concentrés chauffés pour les fractionneurs français se précise au milieu de l'année 1984**. Les principaux producteurs commerciaux américains viennent en effet d'obtenir des licences pour l'addition d'une étape de chauffage dans leur processus de production. On peut craindre qu'en dépit de l'absence de preuves cliniques de leur efficacité sur l'hépatite, les concentrés chauffés deviennent progressivement un standard du marché international, et que les producteurs commerciaux fassent du chauffage un argument pour regagner le terrain qu'ils ont récemment perdu. Aux États-Unis, en effet, la crainte du SIDA a fait diminuer la consommation de près de 20%.

En France, c'est la montée en puissance de la production de Lille et Paris et le verrouillage des importations par le CNTS qui, pour l'essentiel, a évincé les producteurs commerciaux ; mais aucun centre de fractionnement ne dispose d'une technologie de chauffage. **Le RTF est donc vulnérable à une offensive commerciale de ces derniers, qui remettrait en cause les résultats en cours d'obtention.**

Ces craintes peuvent être avivées par la stratégie d'Immuno et de Behring en Allemagne qui cherchent à éviter l'introduction du dépistage de l'anti-HBc comme moyen de prévention du SIDA : au début de l'été, ces sociétés font pression sur les autorités allemandes pour qu'elles imposent plutôt les concentrés chauffés. C'est peut-être en cela que le congrès de Munich, qui se déroule au même moment, constitue une étape dans la prise de conscience par le CTS de Lille de l'importance stratégique du chauffage.

À cette date en effet, rares sont les données disponibles qui laissent penser que le SIDA représente un risque important pour les produits antihémophiliques du réseau. En particulier, les hémophiles lillois traités avec des concentrés locaux ne présentent pas d'anomalies immuno-

cellulaires, donnée rassurante qui n'est guère de nature à faire envisager un risque de contamination du SIDA par les produits lillois, et donc à juger prioritaire le développement d'une méthode d'inactivation pour en protéger les hémophiles[46]. De plus, on l'a vu, aucune donnée relative à l'effet du chauffage sur le SIDA n'est publiée avant l'automne[47].

Face à la proposition de coopération de Lille, l'« émulation concurrentielle » traditionnelle au sein du réseau et plus encore entre Lille et le CNTS conduit ce dernier à préférer poursuivre sur la voie d'un accord avec Immuno, qui doit lui permettre de minimiser l'investissement. C'est donc en solitaire que le CTS de Lille oriente ses recherches vers l'application de la méthode publiée par Levy fin septembre : il ne paraît pas avoir proposé une collaboration aux 5 autres centres de fractionnement qui représentent pourtant 20% de la production française de concentrés à l'automne 1984.

Le Pr Goudemand, vice-président de la SNTS et membre de la CCTS, n'informe pas la DGS de la nécessité de mettre en œuvre le chauffage. Il n'intervient pas lors de la réunion du 22 novembre : en particulier, il ne contredit pas le Pr Ducos qui estime que la supériorité des produits chauffés n'est pas prouvée. Par ailleurs, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles, membre du conseil d'administration de l'AFH (en tant que « membre bienfaiteur »), le Pr Goudemand ne paraît pas avoir fait bénéficier l'association de son opinion supposée sur l'intérêt du chauffage pour la réduction du risque de SIDA.

Si le Pr Goudemand est convaincu de l'efficacité du chauffage depuis juillet 1984, son silence prolongé est a priori fort surprenant... à moins d'approfondir sa position stratégique. **À cette date en effet, le centre de fractionnement de Lille ne dispose pas d'une technique de chauffage**, et sait sans nul doute que le CNTS est en pourparlers avec Immuno.

Pour tout centre de fractionnement, présenter au ministère ou à l'AFH le chauffage comme un procédé d'ores et déjà efficace[48] et recommander en conséquence le remplacement des produits non chauffés comporte un risque économique grave : le ministère pourrait imposer, pour des impératifs de santé publique, le recours exclusif aux concentrés chauffés importés ou aux

---

46 Le fait que les prélèvements carcéraux du CTS de Lille augmentent de près de 50% en 1984 ne plaide d'ailleurs pas en faveur d'une sensibilité particulière des responsables de ce centre au risque de transmission virale.

47 De ce point de vue, l'importance accordée par certaines analyses et notamment celle de Casteret (1991) au courrier du Pr Goudemand au Pr Soulier après le congrès de Munich nous paraît relever du contre-sens, voire, dans certains cas, d'un contre-feu visant à préserver les responsables du second centre de fractionnement français de toute interrogation sur leur rôle, par action ou par omission, dans les « affaires du sang contaminé ». Le courrier n'évoque pas le SIDA. Au regard des données présentées à Munich puis à Rio, on ne voit pas ce qui serait susceptible de provoquer cette prise de conscience. Les comptes-rendus contemporains du congrès, notamment celui publié dans la Gazette en septembre, ne mentionnent pas d'avancée significative sur le dossier du chauffage, même hors session. Enfin, on peut noter que ni les enquêtes officielles (IoM, Krever) ni les investigations plus polémiques (Koch) menées à l'étranger sur la contamination des hémophiles ne font du congrès de Munich une étape fondamentale dans la découverte de l'efficacité du chauffage sur le virus du SIDA.

48 ce que, on l'a vu, aucune donnée scientifique publiée ne permet d'affirmer le 22 novembre 1984.

cryoprécipités congelés : dans les deux cas, cela se traduirait par une perte très significative de chiffre d'affaires ou une hausse importante des coûts de production de l'ensemble des produits de fractionnement[49]. Si, sous la pression des hémophiles, le choix de l'importation était fait, cela susciterait certainement de vives critiques sur l'imprévoyance des fractionneurs français, dont le retard sur l'industrie privée étrangère devra être compensé par des achats coûteux en devises.

Pour le CTS de Lille, deuxième fractionneur français, l'enjeu est encore plus important : **son principal concurrent, leader du marché et disposant de la plus importante capacité de production, discute fin 1984 d'un transfert de technologie avec un producteur maîtrisant un procédé de chauffage.** Son refus de coopérer au sein du réseau peut s'interpréter comme un souci de maintenir son leadership, et notamment l'écart avec Lille ; la voie choisie laisse entrevoir la possibilité d'une mise en œuvre rapide de la technique. Le risque que le CNTS soit le seul capable de proposer rapidement des produits chauffés est donc non négligeable. Cette situation serait d'autant plus dommageable pour Lille que ce CTS a nettement amélioré sa part du marché français des concentrés de facteur VIII, passant de 17% en 1982 à 30% à l'automne 1984. **En tant que responsable du second centre de fractionnement français, le Pr Goudemand n'a donc aucun intérêt à insister sur l'intérêt des produits chauffés tant qu'il ne peut pas en produire ; de fait, il s'abstient de le faire.**
L'émergence de données scientifiques validant l'efficacité du chauffage ne modifie nullement les enjeux industriels d'un centre de fractionnement s'il ne dispose toujours pas d'une technique opérationnelle. Au contraire, elle rend sa situation encore plus délicate : la pression en faveur d'un abandon des concentrés non chauffés en sera renforcée, tandis que l'incapacité à fournir, et donc la perte de chiffre d'affaires, demeurera. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que la publication, début 1985, des résultats de la première étude clinique indiquant que les receveurs de produits chauffés demeurent séronégatifs ne provoque aucune réaction du Pr Goudemand, ni auprès du ministère, ni auprès de l'AFH. Tous les centres de fractionnement continuent donc à produire des concentrés non chauffés, et personne ne suggère de les importer immédiatement.
La situation des hémophiles et le problème du chauffage des concentrés ne font d'ailleurs pas partie des questions que pose le Pr Ruffié, pourtant informé par le Dr Allain, lors du conseil d'administration qui voit son éviction. Ses critiques techniques visent bien davantage la position concurrentielle du CNTS au sein du RTF, position qu'il estime dégradée ; or, aucun cen-

---

[49] le fractionnement est, on s'en souvient, une activité à productions jointes. L'impossibilité d'écouler l'une d'entre elles (les facteurs de coagulation) augmenterait démesurément le coût de production des autres (albumine, immunoglobulines principalement).

tre français ne dispose encore de la technique du chauffage, que le CNTS est en train d'acquérir[50].

Un nouvel enjeu, les biotechnologies

Une menace concurrentielle moins immédiate mais beaucoup plus importante est représentée par les biotechnologies. En particulier, les progrès réalisés sur la voie du développement d'un facteur VIII de synthèse sont importants : six mois après le clonage du facteur VIII, deux équipes parviennent à le produire en laboratoire. Si le passage à la phase industrielle nécessite encore de nombreuses recherches et des essais cliniques, les progrès réalisés sont cependant beaucoup plus rapides que les estimations initiales. À l'horizon de 3 à 5 ans, l'un des plus importants produits du réseau, le facteur VIII d'origine humaine, sera confronté à un produit substitution exempt de risque d'infection transmissible et sans doute moins coûteux. Ce sont principalement les moyens de relever ces enjeux qu'examine le Pr Ruffié dans son rapport.
C'est pour prévenir cette menace que les principaux centres de fractionnement, à l'instigation du Pr Soulier nouent des accords avec des industriels privés. Ces partenariats, la production de réactifs issus du génie génétique sont une autre preuve des aptitudes du RTF à s'adapter aux défis futurs. Le rapport du Pr Ruffié recommande d'ailleurs qu'ils soient poursuivis et généralisés.

LA DGS ENTRE VOLONTARISME ET ATTENTISME

Les enjeux en matière de transfusion : réduire les importations et relever le défi biotechnologique

Alors qu'un nouveau responsable prend en charge la sous-direction chargée de la transfusion sanguine, le ministère, après plus de deux ans d'attentisme, remet à l'ordre du jour la réforme du réseau transfusionnel. Il décide de prendre l'avis d'un expert extérieur à l'administration et au réseau, mais incontestable par ce dernier, puisque hématologue prestigieux et ancien directeur du CTS de Toulouse. La mission est prospective : il s'agit d'**envisager les adaptations qui permettront au réseau de faire face aux conséquences de l'inéluctable développement de réactifs et dérivés de synthèse, qui amèneront les ETS à subir la concurrence de l'industrie privée**. Cette perspective est devenue moins théorique avec le clonage du facteur VIII, obtenu en décembre 1983. L'économie de la transfusion pourrait en être bouleversée, provoquant une nouvelle dépendance de l'étranger et sans doute de graves problèmes de reconversion du fractionnement.

---

50 Ces critiques techniques visent surtout à déstabiliser le Dr Garretta, en remettant en cause son image de *manager* et de modernisateur du CNTS, qui seules justifiaient la nomination d'un non hospitalo-universitaire à la tête du premier centre de fractionnement français.

La nomination du Dr Garretta à la tête du principal centre de fractionnement français manifeste bien la perception qu'a le ministère du principal enjeu auquel est confronté le réseau : sa modernisation et notamment celle du fractionnement. À l'actif du Dr Garretta figurent la restructuration des installations de fractionnement du CNTS, gravement déficientes au début des années 1980, la mise en place d'une démarche coopérative avec les hémophiles et l'augmentation de la production des concentrés antihémophiliques. Au regard des enjeux du moment, les compétences en gestion, la capacité à mettre aux normes de l'industrie pharmaceutique des procédés souvent encore peu industriels apparaissent plus importantes que le statut hospitalo-universitaire auquel les responsables du réseau sont traditionnellement attachés. C'est pourquoi le ministère agrée le Dr Garretta plutôt que le Pr Salmon, quitte à demander un réaménagement des structures du CNTS de façon à ne pas placer ce dernier, hospitalo-universitaire, responsable des activités d'enseignement et de recherche et figure estimée de l'establishment transfusionnel, sous l'autorité hiérarchique directe du Dr Garretta.

La volonté de renforcer l'autosuffisance de la France en dérivés sanguins demeure, et le ministère maintient la pression sur le CNTS, comme le montre la réunion organisée le 24 janvier 1985. Au sein du ministère, **le LNS fait preuve d'une réserve persistante à l'égard de l'importation de produits chauffés**. Lors de la réunion de la CCTS du 22 novembre 1984, il met en avant la sécurité des produits nationaux ; le 24 janvier, il juge l'efficacité du chauffage non prouvée.

En janvier, alors que ni Lille ni Paris ne disposent encore d'une technique opérationnelle et validée, et que le secrétariat d'État à la santé insiste pour que les importations de dérivés sanguins soient réduites au minimum, la DGS n'a donc aucune raison de recommander une accélération des projets de mise en œuvre du chauffage pour la fin de l'année 1985 que lui présente le Dr Garretta. Si le Pr Ruffié critique la production du CNTS, *c'est sur d'autres points que le risque de transmission virale des facteurs de coagulation et les techniques mises en œuvre pour les résoudre* : sur ces produits, seul un problème de dosage inférieur aux normes est évoqué[51].

Le ministère ne se départit pas de sa vision libérale du fonctionnement du réseau : alors que l'enjeu commercial du chauffage et plus généralement de l'inactivation virale apparaît plus

---

51 Contrairement à l'opinion de nombre d'analystes des années 1990, **cet épisode illustre la logique économique et concurrentielle qui sous-tend la perception des problèmes du CNTS par le Pr Ruffié.** Il s'émeut d'une perte de part de marché, tant au niveau des approvisionnements qu'à celui des produits finis : sur ce point, la supposée mauvaise réputation des produits du CNTS nuit à l'écoulement de ses produits, et rend la valeur des stocks sujette à caution. Quant aux choix techniques, il craint que le CNTS ait négligé une technique qui paraît plus concurrentielle, la chromatographie, que met en œuvre le CTS de Lille, son principal concurrent. Au demeurant, le rapport qu'achève le Pr Ruffié sur la réorganisation de la transfusion sanguine est explicitement consacré aux moyens de rentre le RTF compétitif sur le marché des biotechnologies. À l'automne 1985, revenant sur le dépistage de l'anti-LAV sur les dons du sang, il ne critiquera pas le retard apporté à son instauration mais la pusillanimité et l'incompétence des décideurs qui n'ont pas permis de tirer parti de l'avance technique française pour reprendre du terrain à l'industrie américaine (cf. infra).

important à la fin de l'année, l'absence de coordination entre Lille et Paris ne suscite aucune réaction.

S'agissant du fonctionnement plus quotidien du réseau, on ne trouve pas trace notable, en l'absence d'accès aux archives de la DGS, d'interventions du ministère. La modification de la composition de la CCTS, en mai 1984 ne paraît pas manifester d'autre souci que d'en resserrer l'effectif. S'agissant de la sécurité des produits, la tendance paraît être à la recherche d'économies, avec la suggestion de supprimer le dépistage obligatoire de la syphilis. Le petit débat auquel cette proposition donne lieu voit certes le Pr Ducos signaler le grand nombre de cas d'hépatites non-A non-B, dont 60% deviennent chroniques, mais ni le ministère ni les autres membres de la CCTS ne paraissent désireux d'approfondir le sujet.

La DGS et le risque de SIDA post-transfusionnel

Au cours de l'année 1984, le SIDA post-transfusionnel demeure marginal en France dans le développement de l'épidémie ; sa reconnaissance en tant que catégorie spécifique est d'ailleurs tardive.

Début 1984, le BEH reprend la catégorisation des cas de SIDA en groupes à risque définie par le CDC, et abandonne la mention des éventuels voyages à l'étranger des malades. Cependant, cette reprise n'est que partielle. D'une part, il se refuse à faire de la seule origine géographique des malades un facteur de risque en soi : les Haïtiens et les Africains sont ainsi catalogués dans le groupe « pas de facteur de risque connu ». D'autre part, si le BEH fait figurer dès janvier les toxicomanes dans ses tableaux récapitulatifs, bien qu'aucun cas n'a été déclaré en France, il ne mentionne pas les receveurs de transfusions, alors qu'un cas a été signalé dès 1983.

LES CAS DE SIDA EN FRANCE SELON LES CATÉGORIES DU BEH (1984)

	1/1	15/7	15/10	31/12	*USA (30/11)*
Total cas	107	180	221	260	*6 921*
Homosexuels	58,9%	67,2%	69,2%	67,6%	*72,8%*
Toxicomanes	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%	*17,2%*
Hémophiles	0,9% (1)	1,1% (2)	0,9% (2)	0,8% (2)	*0,6%*
Transfusés *(à partir du 15/07)*		1,1% (2)	1,4% (3)	1,2% (3)	*1,2%*
« Pas de facteur de risque connu » :	40,2%	30,6%	28,5%	29,2%	
dont Haïtiens	9,3%	9,4%	8,6%	6,9%	*3,6%*
dont Africains :	20,5%	15,0%	13,6%	15,0%	
Contacts hétérosexuels (US)					*0,8%*
Autres (US)					*3,8%*

La catégorie « transfusés » ne s'ajoute aux groupes à risque qu'en été, lorsqu'un deuxième cas de SIDA lié à la transfusion est signalé. On a vu que c'est le premier cas impliquant des

produits français non poolés, mais le BEH n'insiste pas sur cette particularité. Au contraire, mi-1984, la contamination par voie transfusionnelle n'est évoquée qu'avec prudence : pour les hémophiles et les transfusés, *« l'origine de la contamination **pourrait** être liée à la transfusion de sang ou de produits de substitution »*. De même fin octobre, alors qu'un troisième cas apparaît, ce n'est qu'après avoir précisé que le risque de contamination par transfusion peut être considéré comme *« très minime »* au regard des 4 millions de transfusions effectuées par an qu'il juge que les mesures de sélection des donneurs devraient être renforcées[52].

L'information diffusée par la cellule de suivi du SIDA à la DGS ne paraît ainsi pas manifester une inquiétude particulièrement vive à propos du risque transfusionnel. Ne s'appuyant sur les cas de SIDA clinique pour mesurer l'extension de la maladie, elle ne paraît pas retenir l'hypothèse d'une longue période de latence de l'infection. Pourtant, le cas de SIDA post-transfusionnel signalé en juillet concerne un patient transfusé fin 1981, ce qui correspond à une période de latence de 2 ans.

La présentation faite par le Dr Brunet à la CCTS du 22 novembre et le déroulement de la discussion ne donnent pas l'impression que ce dernier estime que des mesures urgentes doivent être prises. Il juge nécessaire de resensibiliser les ETS au problème du SIDA, et insiste sur la nécessité de considérer les Africains comme des groupes à risques. Les tests de dépistage en cours de développement sont présentés comme relativement non satisfaisants, car ne renseignant pas sur la possibilité de contagion des donneurs. Personne ne revient d'ailleurs sur ce point au cours de la discussion. Enfin, si le Dr Brunet présente le chauffage comme une méthode efficace d'inactivation du virus, il se laisse contredire, au cours de la discussion, par le Pr Ducos ; il confirme même le Dr Netter qui estime que les risques sont moindres en France en raison de l'autosuffisance désormais atteinte, tout en rappelant que cette sécurité risque de n'être que transitoire.

En dehors d'un rappel aux ETS et d'une mise à jour de l'information communiquée aux donneurs, nulle mesure immédiate n'est envisagée pour diminuer le risque de transmission du virus par la transfusion « ordinaire », alors même que l'on compte désormais au moins un cas de SIDA post-transfusionnel avec des produits français. De la même façon, pas plus que les auteurs des études sur les collectes en prison, le Dr Brunet, qui a assisté à la présentation de leurs travaux, ne mentionne les dangers éventuels de ces collectes.

L'apparition de deux nouveaux cas de SIDA transfusionnels, les données de la fin 1984 relative à la séropositivité des hémophiles traités avec des produits français, et aux premiers dépistages de l'Assistance publique, l'existence de lieux de collecte à risque comme les prisons

---

52 À titre anecdotique, si les ETS n'appliquent guère la circulaire de 1983, la responsable du bureau des maladies transmissible de la DGS l'ignorait totalement au début de l'année : dans un article du Concours médical consacré aux mesures préventives, elle la passe sous silence pour citer la recommandation du Conseil de l'Europe et l'annexe de la Croix-Rouge américaine.

constituent des éléments nouveaux significatifs par rapport à juin 1983, date de publication de la première circulaire visant à prévenir le SIDA transfusionnel. Pourtant, la circulaire de janvier 1985 se contente d'en reprendre les dispositions. Elle se montre certes légèrement plus directive que celle de 1983 : si elle laisse toujours au CTS la liberté du moyen d'informer les donneurs, elle prescrit désormais que chaque donneur soit directement interrogé sur son appartenance à un groupe à risque lors de l'examen médical. Elle se montre également plus menaçante.

D'autre part, en ne s'adressant qu'aux ETS, **la DGS laisse de facto les médecins prescripteurs de dérivés sanguins dans l'ignorance officielle des risques de transmission du SIDA**, désormais établis, que comporte tout acte transfusionnel. De ce point de vue, la DGS est en net retrait sur le Dr Pinon, qui recommande aux médecins des services de l'hôpital Cochin (parmi lesquels le Dr Sultan) de *« réduire voire d'éviter »* les transfusions. Fin 1984, le risque très élevé de déclenchement de SIDA clinique par des transfusions chez les prématurés a été pourtant signalé par la presse scientifique[53]. De même, la DGS ne mène ni ne réclame aucune réflexion sur les risques respectifs des différents produits et sur les possibilités de substitution de produits risqués par des produits sans risque connu (plasma sec par de l'albumine, par exemple).

Cette abstention est d'autant plus remarquable que début 1985, la perspective de disposer de tests de dépistage sérologique paraît encore relativement éloignée, mais que l'on sait déjà que certains porteurs du virus ne présentent pas d'anticorps. En d'autres termes, **lorsque le problème du SIDA transfusionnel commence à se poser en France, on sait déjà que le dépistage sérologique n'apportera pas une sécurité absolue.**

En fait, on ne relève pas de symptôme d'une réflexion autonome des services de la DGS chargés de la transfusion sur le risque de SIDA transfusionnel. En particulier, ni Mme Pierre, ni les membres du bureau Transfusion de la DGS ne prennent la parole à la CCTS sur ce dossier. Le dossier paraît avoir été largement délégué aux représentants des ETS et au Dr Brunet, spécialiste du SIDA de la DGS. Or, à quelques exceptions près, les membres du RTF n'ont jamais manifesté qu'un intérêt limité pour la prévention des maladies transmissibles par transfusion, ce dont le ministère ne s'est jamais offusqué. Quant au spécialiste du SIDA, les données épidémiologiques dont il dispose ne mettent pas en évidence les risques de transmission du SIDA par transfusion sanguine. Ce faisant, la DGS renvoie aux producteurs la responsabilité de toute l'action préventive.

Aux États-Unis, le CDC a joué un rôle d'aiguillon auprès de la NHF et de la communauté transfusionnelle. Personne n'a tenu un rôle comparable en France au sein des pouvoirs publics ; il est vrai qu'une telle structure n'existe pas.

---

53 Accidents d'ailleurs survenus dans un pays, l'Australie, où les donneurs sont bénévoles.

CONCLUSION

L'année 1984 a vu d'importantes avancées sur le SIDA : reconnaissance du rôle du LAV/HTLV-III, premiers dépistages sérologiques, développement de tests permettant la prochaine mise en œuvre d'un dépistage systématique des dons du sang, premières indications sur l'efficacité possible du chauffage pour inactiver les concentrés antihémophiliques. Mais une impression demeure : celui d'un certain attentisme. C'est vrai aux États-Unis, notamment pour les organismes de transfusions ; c'est particulièrement vrai en France, pour l'ensemble des acteurs du système transfusionnel :

- la question du dépistage sérologique des donneurs n'est clairement pas à l'ordre du jour, ni pour le SIDA, ni pour les hépatites virales. Aucune étude des mesures à prendre lorsque les tests de dépistage utilisables en routine seront disponibles n'est entreprise ni par le réseau transfusionnel, ni par le ministère.
- le chauffage des concentrés est certes, à plus d'un titre, un enjeu stratégique pour l'année à venir, mais personne ne manifeste le sentiment que des décisions urgentes doivent être prises en ce domaine, qu'il s'agisse de leur production par le RTF et encore moins de leur importation.
- les informations susceptibles de remettre en cause l'impression de sécurité liée au bénévolat du système français sont demeurées pour l'essentiels confinées à des cercles restreints ou subalternes ; elles n'ont pas modifié structurellement les perceptions des responsables institutionnels ;

La réforme du système transfusionnel que rendra nécessaire le développement des biotechnologies entraînera certainement des tensions et des ajustements douloureux, mais tant la DGS que le RTF peuvent juger satisfaisant le chemin parcouru en 1984, et envisager l'année 1985 avec sérénité.

Cette impression de sérénité repose cependant sur l'occultation de la situation des hémophiles, dont les taux élevés de séropositivité sont connus dès septembre 1984, ainsi que sur la non prise en compte des premières données sur la séropositivité des donneurs français.

Face aux produits chauffés, on observe une conjonction frappante d'intérêts qui tous conduisent à ne pas insister sur l'intérêt qu'ils pourraient présenter pour réduire le risque de transmission du SIDA chez les hémophiles français :

- les médecins d'hémophiles promoteurs de la prophylaxie et des concentrés seraient confrontés à un face à face difficile avec des patients qu'ils ont fortement incités à se transfuser massivement avec des produits jusqu'alors présentés comme sans risques et qui s'avèrent très contaminants ;

- les centres de fractionnement, qui ne disposent pas des moyens de répondre à la demande, verraient leur chiffre d'affaire décroître ; c'est particulièrement le cas du CNTS et de Lille, qui représentent 70% de l'offre nationale.
- le ministère de la santé se montre très soucieux de réduire les importations de dérivés sanguins, mission confiée au CNTS depuis 1982. De toutes façons, il est tenu dans l'ignorance de la réalité de la situation et des enjeux tant par les médecins d'hémophiles que par les centres de fractionnement.

Quant aux chercheurs français sur le SIDA, pourtant très étroitement associés à certaines recherches sur les hémophiles, leur silence ne paraît certes pas lié à la défense de leur position dans un système transfusionnel où ils ne sont pas directement partie prenante, ce qui le rend d'autant moins explicable ; sauf à considérer, comme pourrait y inciter la démarche de JC Gluckmann auprès du Comité national d'éthique, que toute action conduirait d'une façon ou d'une autre à informer les hémophiles de leur séropositivité. La séropositivité comporte de nombreuses incertitudes, menaces imprécises qu'il serait cruel de faire peser sur des patients venant enfin d'atteindre une certaine forme de normalité sociale grâce au traitement et aux médecins qui les ont contaminés.

MARS 1985 – DÉCEMBRE 1985
DES DÉCISIONS QUI SERONT CONTROVERSÉES

LE SIDA, UN RISQUE DE PLUS EN PLUS PRÉSENT POUR LA TRANSFUSION

Faut-il instaurer le dépistage des dons du sang en France ?

L'émergence du dossier « dépistage »

La transfusion sanguine, une « source incontrôlable de contamination de masse » ?

Le 7 janvier 1985, le Pr Montagnier a signalé au Pr Gros, conseiller technique au cabinet du premier ministre et ancien directeur de l'Institut Pasteur, le refus d'un comité européen, le CREST, de financer un programme de recherche sur le SIDA ; il lui demande son soutien, arguant [notamment ?] que *« le SIDA ne touche plus seulement les homosexuels et les nègres, mais n'importe quel accidenté ou opéré recevant une transfusion sanguine »* (*Le Monde*, 30-31/01/94). Le Pr Gros transmet l'information à un conseiller du ministère de la recherche le 14 janvier.

> *« Philippe Lazar et Raymond Dedonder me disent qu'ils en sont fort ennuyés. [L'attitude du CREST] est regrettable au moment où la France et l'Europe ont marqué des points (clonage du LAV, sondes spécifiques, travaux sur le vaccin...). Laurent Fabius et Simone Weil [...] m'en ont parlé et pensent que l'on doit tout faire pour protéger nos acquis. Une autre raison est liée au fait que le nombre de personnes atteintes dans le monde commence à devenir assez important et que l'on se rend compte que la maladie n'atteint plus seulement des populations à risques mais aussi peut survenir chez n'importe quel accidenté ou opéré recevant une transfusion [...] J'en dirai quelques mots à Jacques Roux » (ALM).*

Le *Quotidien du médecin* annonce que le virus du SIDA a été cloné.

> *« D'un point de vue pratique, on peut en espérer l'amélioration du test diagnostique des porteurs sains (et éventuels donneurs de sang !). On sait que le test Elisa, déjà mis au point et fabriqué à l'Institut Pasteur permet de diagnostiquer la présence de l'anticorps anti-LAV. Sa validation en milieu hospitalier commence maintenant. Seulement voilà, ce test fabriqué à partir de virus en culture est cher et peut induire des faux positifs. [Le clonage du virus permet d'espérer la production de tests faisant appel au génie génétique] permettant de fabriquer un test Elisa de 2ème génération, moins cher et fiable. A ce propos, rappelons que certains sujets (peu nombreux ; quelques cas aux USA) peuvent être porteurs sains du virus et exempts d'anticorps, porteurs d'anticorps mais exempts de virus (ils se défendent bien) ou être porteurs de virus et d'anticorps » (21/01/85)*

Le 8 février, la société Abbott dépose au LNS un dossier en vue de l'enregistrement de son test de dépistage des anticorps anti-HTLV-III.

Le dollar dépasse pour la première fois le taux de change de 10 francs pour un dollar le 12 février. Il culminera à 10,62 F le 26 février. Une intervention massive des banques centrales le fera redescendre à 10,17 F le lendemain.

Le 22 février, *Le Monde* titre en appel de une : *« Sida : dépistage systématique des donneurs de sang »*. Le Dr Escoffier-Lambiotte annonce :

> *« La recherche systématique d'une contamination par le virus du SIDA débute cette semaine au CNTS, grâce au test dit Elisa de détection des anticorps mis au point à l'Institut Pasteur. Quatre millions de dons vont devoir être soumis chaque année à cet examen. [...] Si l'on excepte le dépistage de l'hépatite, l'événement est sans précédent dans l'histoire de la médecine et sa portée financière, épidémiologique et morale est loin d'être complètement mesurée. D'autant plus qu'il n'est pas possible de prévoir l'extension que pourrait prendre en Occident le SIDA [...] Depuis son apparition en 1979 le taux de croissance des cas a été exponentiel, et nul ne peut dire s'il va s'affaisser ou si son extension continuera à ce train et si l'on dénombrera avant cinq ans plus de 300 millions de malades, comme l'envisagent les épidémiologistes britanniques [...] [Aux États-Unis, on estime que] les dépistages en cours révèleront que plus de 500 000 personnes ont été contaminées, sans que nul ne sache à l'heure actuelle ce que signifient les anticorps qui signent dans leur organisme l'atteinte par le virus. L'étude poursuivie en Californie sur 5 000 homosexuels depuis 5 ans indique que la proportion des contaminés (porteurs d'anticorps) qui n'était que de 1% en 1980 dépasse actuellement 80%. Il semble qu'un sur dix seulement développera la maladie dans toute son ampleur, alors que les autres resteront soit faiblement atteints (poussées d'inflammation ganglionnaire), soit dépourvus de tout symptôme pathologique ».*

Elle rappelle que la maladie reste *« pour l'instant confinée pour l'essentiel (94% des cas) aux groupes dits à risque »*, et que la protection des personnels médicaux peut être facilement assurée[1].

> *« Le sang et tous ses dérivés, largement utilisés en thérapeutique, pourraient en revanche devenir une source incontrôlable de contamination de masse, et c'est pourquoi l'avènement du test de dépistage systématique représente la première démarche préventive efficace et de grand envergure contre une maladie parmi les plus meurtrières de l'histoire ».*

---

1 Elle cite les travaux de l'équipe française montrant que *« le virus est inactivé par l'eau de javel diluée, par l'alcool et par la chaleur (à 56°C pendant 30 minutes) mais qu'il est résistant aux radiations et aux ultraviolets. Les précautions à prendre dans les services hospitaliers [...] sont grandement facilitées par ces notions qui sont à présent largement diffusées. »* Elle juge en conséquence *« absurdes »* les réactions de panique observées à l'étranger dans les prisons britanniques, les tribunaux belges ou américains ou en Australie.

Le dépistage pose de multiples problèmes : information et suivi du donneur positif (alors que *« nul ne sait pour l'instant, si [la séropositivité] implique une contagiosité certaine, un arrêt de mort »*), confidentialité des résultats à l'égard des autorités, des assurances, des employeurs, etc.[2]

> *« La généralisation du dépistage des anticorps devrait à tout le moins permettre d'éliminer les contaminations par transfusion. Elles sont responsables, à ce jour, de cent morts (dont douze enfants de moins de 13 ans) et de cinquante trois cas de SIDA déclarés chez les hémophiles soumis à des traitements réguliers. Mais le prix du sang va, sans nul doute, augmenter considérablement, font remarquer le Dr Salmon (CNTS) et le Dr Couroucé, chargée de l'application du test. Chaque test SIDA reviendra avec sa vérification à 100 F environ ».*

Le Dr Escoffier Lambiotte conclut :

> *« En dépit des dizaines de millions de dollars investis et des efforts déployés par l'équipe américaine du Pr Gallo aux fins de faire reconnaître son antériorité et la justesse de ses vues, nul ne conteste plus dans la communauté scientifique le mérite de ce remarquable travail à un groupe de chercheurs français dont le talent a compensé la faiblesse des moyens et dont une industrie sans but lucratif unique en son genre, l'Institut Pasteur Production, a su exploiter les efforts au bénéfice de la santé publique »*

Dans un encart intitulé *« L'avenir »*, elle revient sur les perspectives ouvertes par le clonage récent du virus :

> *« [ce clonage] montre que les Américains se sont trompés, et que l'agent du SIDA n'appartient pas à la famille des HTLV. [...] Il apparaît que les firmes américaines engagées dans la fabrication des trousses diagnostic, dont le marché se monte rien que pour les États-Unis à près de 100 millions de dollars par an, devront vraisemblablement verser une redevance à l'Institut Pasteur. [...] Dès à présent, l'étude des anticorps décelés chez les malades ou certains [porteurs asymptomatiques] est commencée. Ses résultats sont essentiels pour comprendre la signification de leur présence dans le sang et pour orienter aussi bien le diagnostic que le pronostic. Des moyens d'inactivation du virus sont mis en œuvre à titre préventif (chaleur, alcool, eau de javel) et de grands espoirs sont autorisés sur le plan thérapeutique par [certaines substances en cours de test en France]. »*

Une annonce prématurée

Cet article suscite une mise au point immédiate du secrétariat d'État à la santé, qui précise que le test est en cours d'évaluation ;

---

2 Le Dr Escoffier Lambiotte résume les débats agitant la communauté transfusionnelle américaine, dont la presse scientifique internationale a rendu compte au cours du mois de janvier.

« la décision d'utiliser ce test de façon systématique lors des transfusions nécessite que la fiabilité de ce test soit connue avec précision et que la conduite à tenir vis à vis des flacons de sang reconnus positifs soit déterminée. Dans l'état actuel de nos connaissances, la présence d'anticorps dans le sérum d'un donneur indique que la personne a été en contact avec le virus et ne donne pas de renseignements concernant une contagiosité éventuelle ».

Le communiqué rappelle la campagne d'information en cours auprès des donneurs, destinée à promouvoir l'auto-exclusion des donneurs à risque (*Le Monde*, 26/02/85)

Le *Quotidien du médecin* relativise l'annonce *« pour le moins sensationnelle »* de son confrère :

« la réalité [est] bien plus modeste [...] Il semblerait malheureusement qu'existe avec ce test, comme avec le test américain, une proportion non négligeable de faux positifs qui incite à affiner sa spécificité, avant de passer à la production industrielle.

Autre problème de taille, comme l'a fait remarquer le Dr Rozenbaum : l'utilisation systématique de ce test chez tous les donneurs poserait un problème encore non résolu. En effet, quelle réponse donner aux dizaines de milliers de porteurs d'anticorps qui auraient pu être dépistés, en l'absence de laboratoires de routine capables d'effectuer des typages lymphocytaires ?

Il est évident qu'existe actuellement, tant aux États-Unis qu'en France, une pression sociale et économique considérable pour le développement à grande échelle de tous les moyens susceptibles de guérir ou tout au moins de prévenir le SIDA. Il faut cependant rappeler que le nombre de SIDA post-transfusionnels est infiniment moins élevé qu'on pourrait le penser, puisqu'il en existe actuellement 10 en France et pas plus de 50 aux États-Unis. Ce genre d'informations risque de donner de faux espoirs et de faire naître dans l'esprit du public l'idée qu'il suffit d'aller donner son sang pour savoir si l'on est contaminé » (23/02/85)[3].

Le *Matin de Paris* a interrogé le Dr Garretta :

« [Selon le Dr Garretta] : "Le test [Pasteur] est en cours de validation dans plusieurs laboratoires de référence. S'il se révèle fiable, nous passerons à une deuxième phase de validation qui se déroulera dans six centres de transfusion avec 15 000 tests. C'est seulement plus tard, si tout va bien, donc pas avant trois mois, que nous envisageons d'en faire un test de routine sur tous les dons du sang [ce qui nécessite une réflexion approfondie]. D'abord parce que ce sera une opération coûteuse, que le CNTS ne pourra pas prendre en charge à lui seul. Ensuite et surtout parce qu'il faut d'abord savoir ce qu'on va dire aux donneurs positifs". [La présence d'anticorps] ne prouve pas que [le donneur] porte actuelle-

---

3 Le journal précise s'être informé auprès de responsables du CNTS, de l'Institut Pasteur Production et du ministère de la santé.

ment le virus, ni qu'elle sera malade ou qu'elle est contagieuse. C'est donc un test imparfait dont les résultats risquent de paniquer des personnes non malades ou au contraire de rassurer complètement des personnes qui elles porteraient le virus sans avoir l'anticorps. À utiliser avec précautions ».

L'article mentionne les débats en cours aux USA, ainsi que les recommandations provisoires des autorités américaines (22/02/85).

Le 25 février, le Dr Leblanc, du LNS, qui a participé à des réunions avec Diagnostics Pasteur sur la définition du protocole d'évaluation de son test de dépistage, s'adresse au Pr Roux :

«Je suis frappé par la légèreté du dossier présenté par Abbott au regard de l'expertise conduite pour le réactif de Pasteur[4] *[...] Bien que cela outrepasse les responsabilités que nous confie le décret du 8 septembre 1982, j'ai demandé à Abbott [...] d'étoffer les travaux présentés et surtout de me faire connaître l'attitude de la FDA vis à vis de ce produit. [...] Je ne pourrai pas, sur la base du seul décret sus-indiqué, différer bien longtemps la délivrance d'une attestation d'enregistrement, bien que je trouve inadmissible que l'on autorise la commercialisation de tels produits et j'ai tenu à vous en informer » (in IGAS, 1991, Annexe 8).*

Le Dr Netter, directeur du LNS, transmet cette lettre au Pr Roux en indiquant

« je suis tout à fait d'accord pour différer l'enregistrement [du test] en raison de l'insuffisance du dossier. Par ailleurs les règles internationales de bonne pratique sont de ne commercialiser à l'étranger que des produits ayant fait leur preuve dans leur pays d'origine. Enfin il me paraît indispensable que de réactif fasse l'objet d'une étude approfondie en France comme celui fabriqué par Pasteur ». (in IGAS, 1991, Annexe 9)

Le 28 février, Diagnostic Pasteurs dépose, à titre d'information, un dossier de demande d'enregistrement de son propre test auprès du LNS.

La presse rapporte un début de psychose en Grande Bretagne, provoqué notamment, indique *le Point*, par la mort d'un aumônier des prisons homosexuel. Gardiens, pompiers manifestent des craintes qui confinent à la panique[5], et les informations publiées sur le nombre de séropositifs (400 000 aux États-Unis, 10 000 en Allemagne) ne font rien pour l'apaiser :

« Oui, le SIDA effraie, mais à ce jour, en France, il n'a pas entraîné de mouvements massifs de répulsion, comme aux Etats-Unis en 1983 et récemment en Grande-Bretagne. [...] Les bilans publiés par les organismes officiels ont contri-

---

4 En particulier, la sensibilité a été étudiée sur 105 sérums de malades du SIDA et *« surtout la spécificité se limite à l'étude de 65 échantillons pour conclure à une fausse positivité dans 3% des cas (les limites de confiance de ce pourcentage sont de l'ordre de 1-20% »*)

5 Les syndicats de gardiens s'opposent désormais à tout transfert de détenu en provenance des prisons où des cas de SIDA ont été identifiés.

bué à accroître la confusion. Aux États-Unis : "400 000 personnes touchées par le virus". En RFA : "10 000 Allemands". De ces chiffres, on a conclu qu'ils dressaient la liste des condamnés. C'est une erreur. Ils se contentent de dire que des anticorps suspects pourraient être découverts dans leur sang. Cela ne signifie pas que tous seront atteints. Le SIDA, s'il frappe mortellement, ne frappe pas aussi largement. »

Dans un encart, l'hebdomadaire précise :

« il est jusqu'ici impossible de savoir si la contamination entraînera la maladie ou non. Des recherches menées aux États-Unis laissent à penser que sur cent porteurs de l'anticorps une fraction minoritaire seulement (2%, 5%, 10% ? on l'ignore) sera frappée du Sida. Il y aurait, comme pour l'hépatite B et de nombreuses maladies, des porteurs sains. Leur sang peut-il transmettre la maladie ? Là non plus, pas de réponse. Le risque de contamination par transfusion sanguine (3 cas en France) ou par facteur dérivé du sang (pour les hémophiles, deux cas) existe certes, mais il est très faible : 1,5% seulement de tous les cas connus ont cette origine » (Le Point, 04/03/85).

Quelle politique de prévention du SIDA post-transfusionnel en France?

Le 2 mars 1985, le ministère américain de la Santé annonce que la FDA vient d'approuver le test de dépistage de la firme Abbott.

Quelques jours plus tard, le JAMA rend compte d'un atelier consacré fin février à la détection du SIDA par la FDA et le CDC. Les tests des 5 fabricants américains ont des résultats très proches, et permettent d'identifier un très grand nombre de patients séropositifs. 116 cas de SIDA associés à la transfusion ont été identifiés, auxquels s'ajoutent 38 hémophiles A.

Le dépistage : enjeux et prérequis techniques

Alors que la FDA vient d'agréer le test Abbott, le Dr Brunet rédige le 5 mars une note de synthèse sur le SIDA transfusionnel.

« [À Cochin, le dépistage sur 3 000 donneurs a mis en évidence 18 porteurs d'anti-LAV, soit 6‰]. Les sangs étaient prélevés à partir de la banque de sang de Cochin, ainsi que des camions de collecte. Le pourcentage retrouvé traduit donc à peu près la situation parisienne, il ne s'agit pas d'un problème spécifique d'un centre particulier. Le test utilisé est un test particulier (immunofluorescence sur cellules fixées). La méthode utilisée est différente de celle du test appelé Elisa, que différentes sociétés étudient actuellement en vue d'une production à grande échelle. Il s'agit d'un test effectué dans les conditions de recherche, dont l'utilisation est limitée. Il ne peut servir, pour l'instant, dans le cadre de campagne de dépistage systématique.

- *Validité des tests pour l'organisation de dépistages systématiques*

  Quel que soit le type de test utilisé, l'organisation de campagne de dépistage systématique nécessite :

  – *que la fiabilité du test soit connue avec précision.*

  Pour que ces tests soient utilisés à l'échelle de la transfusion, il faut qu'ils soient produits en quantité et avec des méthodes industrielles. L'adaptation de tests réalisés de façon artisanale par des laboratoires de recherche aux conditions de production industrielle nécessite des études complexes, afin d'assurer une qualité satisfaisante. C'est la phase dans laquelle nous nous trouvons actuellement.

  – *que soient définis l'attitude à prendre et les conseils qui devront être donnés aux donneurs positifs.*

  Actuellement le résultat positif d'un donneur indique seulement que la personne testée a été en contact avec le virus. Cela ne donne pas de renseignement précis sur le danger de contagiosité, ni sur l'évolution future de la personne possédant des anticorps. Il semble qu'actuellement 80% des personnes possédant ces anticorps ne deviennent pas malades et atteints du SIDA. Il est donc probable que pour certaines personnes, l'apparition des anticorps corresponde à l'acquisition d'une protection contre la maladie.

  Sur l'ensemble de ces points, la réflexion progresse rapidement en liaison étroite avec les renseignements apportés par la recherche.

- *Sur l'organisation de campagne de dépistage systématique*

  Pour les raisons énoncées plus haut, le moment de lancer ce type de campagne n'est pas encore venu. Aucun dépistage systématique n'est actuellement organisé en France contrairement à certaines affirmations. Les décisions ne pourront être prises qu'une fois connus les résultats de l'étude sur la qualité des tests d'origine industrielle, en France comme aux USA.

  En revanche, il est possible de réduire le risque en informant les donneurs de sang et en demandant à ceux qui appartiennent aux groupes [à risque] de s'abstenir de donner leur sang. C'est le but de la campagne d'information qui débute cette semaine dans les centres de transfusion. Cette campagne renforce les mesures prises dans ce sens depuis juin 1983. [Elle] a été préparée en association avec la CCTS et la FFDSB.

  – *Sur le risque de SIDA lié à des transfusions sanguines*

  ce risque apparaît pour le moment en France comme très faible. 4 millions d'unités de production sanguines sont utilisées en France chaque année. Sur les 300 cas de SIDA, moins d'une dizaine sont liés à des transfusions de sang ou de produits sanguins. Le SIDA est une maladie peu contagieuse qui se transmet essentiellement par voie sexuelle et qui ne s'est pratiquement pas depuis 4 ans disséminée en dehors du groupe des homosexuels

français qui représente environ 85% des cas diagnostiqués parmi les Français.

- *Nécessité du don du sang*

  Il faut souligner l'effort de solidarité réalisé par les donneurs de sang. [...] L'équilibre entre les dons et cette demande est fragile, et il faut inciter les Français à répondre de plus en plus nombreux à la demande des ETS [...].

- *L'annonce faite à Washington samedi 2 mars de l'autorisation donnée à la société Abbott de commercialiser un test de détection des anticorps anti-HTLV-III de sa fabrication est un peu surprenante. Le 14 février dernier, le secrétaire d'État à la santé des USA annonçait que cette autorisation serait différée de plusieurs semaines. Nous attendons de connaître les éléments fournis à la FDA pour nous prononcer. Des désaccords importants se manifestent chez les experts américains concernés qui soulignent plusieurs problèmes non résolus sur ce dossier :*

  - *tous les experts s'accordent sur la nécessité de disposer de tests de confirmation en cas de résultats positifs. Les laboratoires pouvant actuellement les réaliser sont peu nombreux aux USA. Il faudra donc que de nouveaux laboratoires disposent du matériel et du personnel nécessaire ;*
  - *l'annonce de la mise en place de ce dépistage dans les centres de transfusion provoquera vraisemblablement un afflux de donneurs appartenant aux populations à risque désireuses de bénéficier gratuitement de cet examen. Ceci pourrait diminuer le bénéfice attendu du dépistage sérologique, qui, comme tous les examens du même type, ne sera pas fiable à 100% ;*
  - *les centres de transfusion devront renforcer leur infrastructure médicale en formant le personnel nécessaire à l'accueil des donneurs séropositifs. Le problème de la conduite à tenir vis à vis de ces donneurs reste posé, compte tenu de l'incertitude sur la signification du test. » (Archives du Dr Brunet).*

Le 6 mars, le Dr Netter signale au Pr Roux que le test Abbott vient d'être agréé par la FDA. Il propose de demander à Abbott le dossier transmis à la FDA et d'envisager une étude en France, comme les Américains l'ont toujours exigé pour l'importation de médicaments. Il examine comment le refus prolongé d'enregistrer le test Abbott pourrait être justifié, et suggère notamment qu'un arrêté pris *« en urgence »* exige des données complémentaires (ALM).

Rendant compte au Pr Roux d'un séminaire des hémobiologistes de l'Assistance Publique qui s'est tenu le 4 mars, Mme Pierre lui signale notamment que le test Pasteur devrait être prêt d'ici 20 à 24 semaines[6], et qu'il devrait coûter entre 30 et 40 F (ALM).

---

6 Soit août-septembre 1985.

Lors de la CCTS du 7 mars, le Dr Habibi présente un rapport sur le dépistage du HTLV-I en Martinique. Mené sur 184 sérums, il fait apparaître 13% de donneurs positifs. Le CTS de la Martinique souhaite la systématisation du dépistage, mais *« les données scientifiques disponibles »* ne le permettent pas. Le Dr Habibi estime qu'une *« telle démarche doit s'inscrire dans un programme de recherche appliquée scientifiquement construit »*. Cette position est approuvée par le Dr Netter et le Dr Brunet.

S'agissant du dépistage du HTLV-III, le Pr Ducos se déclare choqué par un reportage du journal télévisé d'Antenne 2 du 6 mars : le montage pouvait laisser croire que le SIDA se transmet le plus fréquemment par le sang.

> *« Le Dr Brunet fait état d'informations nouvelles, concernant les résultats d'une enquête effectuée par le PTS de Cochin dont les résultats confidentiels apparaissent inquiétants. En ce qui concerne le test de dépistage, le fait nouveau est l'annonce par la société Abbott de la commercialisation après avoir reçu l'autorisation de la FDA. L'opportunité d'utiliser ce test en France va donc se poser rapidement. Avant l'utilisation systématique de ce test, il apparaît nécessaire de trouver une réponse à plusieurs questions concernant :*
>
> - *la vérification de la fiabilité du test ;*
> - *l'attitude à adopter envers les donneurs de sang en cas de résultat positif. Pour permettre un diagnostic sûr de SIDA, il semble nécessaire de procéder à une confirmation du dépistage. Le comité national d'éthique a été saisi à ce sujet ;*
> - *enfin l'objectif de ce test est d'abord de protéger le sang et non de faire le diagnostic du SIDA. Le test risque cependant d'attirer les populations exposées dans les CTS pour bénéficier d'un dépistage gratuit. »*

Le Pr Ducos estime que les CTS peuvent assurer ce test hors don du sang. Le Dr Netter précise que d'autres autorités sanitaires que la FDA sont réservées sur le test Abbott. Il faut faire des études sur la faisabilité des tests par les CTS, et saisir la commission de la nomenclature des actes biologiques. Le Dr Garretta indique que le CNTS participe à la validation du test Pasteur, qui en est à sa seconde phase. La dernière, avant la demande d'enregistrement au LNS, sera faite avec 15 000 à 20 000 tests dans 6 CTS. *« La réalisation du test de confirmation pour les résultats positifs se heurte actuellement au problème de production du virus »*. Le Dr Cagnard évoque un risque de démobilisation des donneurs, le mot sang étant associé de plus en plus souvent au SIDA par les médias.

Pour le Dr Brunet :

> *« il ne faut pas non plus sous-estimer le problème. On recense actuellement 7 polytransfusés atteints de SIDA pour des transfusions pratiquées entre de 1977 et 1982. Ce chiffre est inquiétant si on fait une extrapolation par rapport aux transfusions pratiquées actuellement. »*

La CCTS décide de confier à la SNTS le soin de constituer un groupe de travail, placé sous la responsabilité du Dr Habibi, pour étudier les problèmes posés par le SIDA à la transfusion. Le Dr Habibi va réunir une trentaine d'experts, pour l'essentiel responsables d'ETS et membres de l'équipe française de recherche sur le SIDA[7]. Ces experts se répartissent en trois sous-groupes, consacrés aux tests de dépistage (animé par AM Couroucé), aux produits sanguins et à l'inactivation virale (Dr Allain) et à l'information et au suivi des donneurs et des receveurs (Dr Habibi).

La DGS dans l'attente des expertises de la SNTS

Le 12 mars, le Dr Brunet transmet au Pr Roux une note relative au *« risque de contagiosité de l'infection par le LAV à travers la transfusion sanguine »*, à partir de deux enquêtes :

> *« A la banque du sang Necker, un malade atteint de SIDA a donné 30 fois son sang entre 1979 et 1984. 15 sérums de receveur ont pu être examinés. 8 patients ont reçu du sang préparé à partir des dons effectués en 79-80-81 : tous sont négatifs. 7 patients ont reçu du sang préparé à partir de dons effectués en 82-83-84 : tous sont LAV+. 2 [enfants thalassémiques] ont développé un syndrome lymphadénopathique, les autres sont asymptomatiques.*
>
> *Au CTS Cochin, 18 donneurs sur 3 000 avaient une sérologie LAV+. 8 jusqu'ici ont été retrouvés. À partir des dons de ces 8 donneurs, 34 unités de produits sanguins ont été utilisées en 1984. 11 receveurs ont été identifiés : tous sont LAV+.*
>
> *Ces résultats préliminaires indiquent que la transfusion est un mode de transmission efficace de l'infection par le LAV. En outre (cf. 1ère enquête) le temps de contagiosité semble long : tous les sangs prélevés en 82-83-84 se sont avérés capables d'induire l'apparition d'anticorps chez les receveurs. Enfin cette contagiosité semble exister que le donneur soit malade ou asymptomatique.*
>
> *D'autre part, si la proportion de donneurs LAV+ retrouvée dans l'enquête Cochin est représentative de la situation parisienne (6‰), il est probable que tous les produits sanguins préparés à partir de pools de donneurs parisiens sont actuellement contaminés » (in IGAS, 1991, Annexe 11).*

Le 13 mars, le Pr Roux transmets ses instructions au LNS :

> *« Compte tenu des incertitudes sur la fiabilité des tests proposés, il m'apparaît souhaitable que l'enregistrement des tests réactifs soit lié à la qualité des études visant à préciser la sensibilité et la spécificité du test. La diversité de*

---

7 Le groupe de travail se compose de 34 personnes : membres du réseau (CNTS : Dr Allain et JY Muller, AM Couroucé, CTS d'Angers, Annecy, Bobigny : Dr Baudelot, Bordeaux, Créteil : Dr Duedari, Lyon : Dr Chataing, Lille : Dr Huart, Nancy, Reims, Rennes, Strasbourg : Dr Cazenave, Toulouse : Dr Smilovici), Versailles : Dr Noël, PTS de Cochin : Dr Pinon, de l'Hôtel-Dieu, de la Pitié Salpetrière : Pr Fournel), chercheurs sur le SIDA et en virologie (JC Chermann , JC Gluckmann, C Rouzioux, F. Barré-Sinoussi, Institut de virologie de Tours), représentants de la FFDSB, de la DGS (Dr Brunet, G. Toussaint) et du LNS (Dr Chippaux).

l'épidémiologie du SIDA au plan international implique que de telles études soient conduites également sur le territoire français, quelle que soit l'origine commerciale du test proposé. Il convient donc de surseoir à l'enregistrement de tout réactif de ce type jusqu'à ce que ces conditions soient remplies » (ALM).

Le LNS demande donc à Abbott d'évaluer la sensibilité et la spécificité de son test par des études sur le territoire français (OBJ, 1999).

Le 14 mars, le Dr Netter informe le Pr Roux qu'un groupe de la Pharmacopée européenne sur les produits sanguins qui vient de se réunir n'a pris aucune décision sur un dépistage systématique. *« Il est vraisemblable cependant que sous la pression des mass média cette recherche ne devienne systématique »*, ce qui représentera une dépense importante pour l'État. Si une *« action retardatrice »* est possible jusqu'aux alentours du 1er mai, il suggère la création d'un groupe d'expertise comparable à celui de la commission d'homologation pour les marchés hospitaliers, chargé d'évaluer le rapport qualité/prix des différents réactifs.

« À une époque où les ETS présentent des difficultés financières des économies substantielles pourraient être faites également dans le cadre d'un marché transfusionnel pour le diagnostic de l'hépatite B, et une étude du coût éventuel de la recherche systématique des transaminases pour détecter les hépatites non A non B pourrait aussi être explorée » (ALM).

Le lendemain, le Dr Netter signale au Pr Roux la mise en place du groupe de travail de la SNTS.

« Au vus de ces résultats, la DGS sera mieux à même de donner des directives aux ETS : statu quo, recherche systématique sur tous les dons, recherche sélective pour certains dérivés du sang à risque ».

Quant aux tests en cours d'enregistrement, le LNS statuera d'ici le 1er mai.

« À la limite, cet enregistrement ne devrait pas dans l'immédiat entraîner de dépenses supplémentaires importantes, le test n'étant pas inscrit à la nomenclature et les CTS étant dans l'expectative de directives de la DGS et du relèvement du prix des produits sanguins qui en découlera ».

L'évaluation des réactifs menée au sein du groupe d'experts de la SNTS cherche à déterminer le meilleur réactif au meilleur coût pour le marché transfusionnel. Le Dr Netter conclut :

« cette approche du problème me paraît logique, constructive et difficilement attaquable tant par les CTS que par les fabricants de réactifs, de même que les mass media » (ALM).

Un dossier aux enjeux multiples

La « guerre des tests » : une « compétition acharnée » autour des faux positifs ?

Annonçant l'autorisation d'Abbott aux États-Unis, le *Quotidien du médecin* estime :

> *« Cette décision surprend, et peut paraître prématurée, compte tenu de la proportion non négligeable de faux positifs fournie par ces tests. D'ailleurs, certains experts américains critiquent la décision des autorités ».*

Alors que la France poursuit l'évaluation du test Pasteur (*« il n'est pas exclu qu'il soit nécessaire d'affiner la spécificité du test avant de passer à la production industrielle »*), les Anglais *« font preuve d'un certain pessimisme »* : 13 nouveaux cas de SIDA ont été identifiés en février. Le secrétaire d'État à la santé a déclaré que la nécessité de tester le sang destiné aux transfusions et aux hémophiles était telle qu'il était prêt à adopter tout dispositif, quel qu'en soit le coût. Mais les nécessaires de dépistage disponibles en Grande Bretagne sont peu fiables : *« sur 93 échantillons testés positifs, un seul s'est avéré en réalité contenir des anticorps du SIDA »* (06/03/85).

Le 8 mars, *Libération* rend compte de la publication, par le secrétariat d'État à la santé, d'une brochure d'information destinée aux donneurs. Cette mesure vise à réduire le risque de contamination, mais

> *« les risques resteront de toute façon non négligeables car il apparaît de plus en plus que les porteurs sains du virus [...] concernent un échantillon de population très large. Des milliers de Français devraient être concernés »*

Aux USA, ils pourraient représenter 1% de la population totale, indemne de tout facteur de risque.

> *« [Les chiffres pourraient être similaires en France] puisqu'une étude récente réalisée au CTS de l'hôpital Cochin montre que sur 3 017 donneurs de sang répondant aux conditions habituelles de prélèvement, 18 se sont révélés porteurs d'anticorps, soit 0,6% ».*

Le test en cours d'évaluation, *« arme idéale »* ne va pas sans poser des problèmes, *« son coût mis à part » :*

> *« le risque de quiproquo est grand puisque l'objectif est d'abord de protéger le sang et non de faire le diagnostic de SIDA. [...] Que dire aux testés positifs ? Quand on sait qu'actuellement seule une petite fraction (1% ? 10% ?) seulement d'entre eux risque de développer un SIDA, on imagine le casse-tête des CTS »*

Sans compter le risque d'attirer des donneurs soucieux de connaître leur statut sérologique : c'est ce que redoute actuellement le ministère, et les CTS craignent sérieusement une recrudescence des donneurs à risques. Un encart consacré au test Pasteur cite le Dr Policart, res-

ponsable de sa mise au point à l'IPP :

> *« Il faut avant tout déterminer avec précision la valeur considérée comme positive ; nous sommes extrêmement sensibilisés par la portée psychologique de ce test, il ne faut pas qu'il y ait de ratés ! » (08/03/85).*

Le 11 mars, le *Quotidien du médecin* titre en une : *« Transfusion sanguine et SIDA : la guerre des tests ». « Compte tenu des dimensions du marché américain, la compétition commerciale s'annonce acharnée ».* 2 firmes, Abbott et Electronucléonics, viennent de recevoir l'autorisation de commercialisation, mais *« il ne s'agit là que du premier épisode de la bataille commerciale du SIDA, les autres concurrents se suivant de très près ».* En France, l'objectif commercial est représenté par près de 4 millions de donneurs.

> *« [Selon le Dr Habibi :] "Aucune décision n'est pour l'instant arrêtée. Chaque centre s'orientera en toute indépendance, en fonction des critères de décision usuels, s'agissant de tout réactif de laboratoire proposé par des fabricants : spécificité, sensibilité, coût, etc." En outre, il convient de le préciser, aucun délai n'a été fixé par les autorités de santé publique, pas plus d'ailleurs qu'une quelconque obligation légale ».*

L'article précise que le budget sera de l'ordre de 200 à 400 millions de francs.

> *« À titre indicatif, un récent sondage réalisé par le CTS de Cochin à partir de sang collecté par deux camions parisiens (dont l'un est stationné il est vrai dans un lieu à haut risque, à proximité de Beaubourg) révèle [une proportion de 0,6% de séropositifs]. Rappelons que le risque de SIDA post-transfusionnel n'est pas une vue de l'esprit : en France, quatre cas ont été officiellement rapportés [...] ».*

En pages intérieures, un article titré *« Test du sida : les laboratoires Abbott gagnent la première manche »* rend compte des résultats obtenus avec ce test[8], indique que 14 millions en ont été fournis à l'ARC et qu'il est en cours d'évaluation en Europe (notamment dans deux CTS français) et conclut :

> *« Pour l'instant, compte tenu de cette remarquable percée industrielle et commerciale et d'une longue expérience dans le domaine du kit diagnostique, les laboratoires Abbott, en position dominante, paraissent sans conteste en mesure de satisfaire l'ensemble des besoins potentiels du marché du kit Elisa du SIDA, tant aux États-Unis qu'en Europe. Toutefois les concurrents n'ont vraisemblablement pas dit leur dernier mot... » (11/03/85).*

Quelques jours plus tard, rendant compte de l'approbation du test Organon par la FDA, le *Quotidien du médecin* précise qu'il comporte 1% de faux négatifs, contre 5% pour celui

---

8 spécificité de 99,2%, sensibilité de 95%, faux positifs : 0,39% dans un premier temps, ramenés à 0,11% après vérification par Western Blot

d'Abbott.

Mi mars, le *Concours médical* publie un entretien avec le Pr Soulier sur le don du sang. S'agissant des risques pour le receveur, il estime que le principal est l'hépatite :

> *« Pour l'hépatite B, l'existence d'un test rend la détection facile. [...] [Pour] les non-A non-B, nous ne possédons malheureusement pas de test fiable (malgré ce qu'on peut lire de temps en temps dans la littérature. »*

Après avoir examiné les cas de la syphilis et le paludisme, il ajoute :

> *« Il faut citer naturellement le spectre du SIDA, au sujet duquel on peut dire à la fois des choses rassurantes et préoccupantes. L'élément rassurant est que les SIDA supposés post-transfusionnels ne représentent qu'un faible pourcentage des cas (de l'ordre de 1%). Il est néanmoins capital d'écarter les donneurs à risque [d'où le dispositif mis en place en 1983, qui a choqué certain et suscité des lettres d'injures]. Mais nous sommes comptables de la sécurité des receveurs. [...] Nous attendons que soit disponible un test de détection des anticorps anyti-rétrovirus. Il restera à préciser si la détection d'anti-LAV signifie un risque de transmission ou bien au contraire une immunité vis à vis du SIDA. [...] » (Soulier, 1985).*

La stratégie de Diagnostic Pasteurs

Le 18 mars, une réunion se tient au secrétariat d'État à la santé entre le Dr Weisselberg, chargé de mission au cabinet, MM. Weber et Policard (Diagnostics Pasteur), le Dr Leblanc (LNS) et le Dr Brunet. Selon un compte rendu de la réunion, *«le calendrier de production de Diagnostics Pasteur permet d'espérer des quantités suffisantes pour satisfaire au besoin de la transfusion française début 1986 »* (OBJ,1999). Revenant sur cette réunion, le Dr Netter suggèrera au Dr Weisselberg de demander à la DGS un arrêté fixant des conditions particulières pour ces réactifs, et de façon *« plus efficace »*[9] de l'inscrire sur la liste des produits soumis à homologation ou *« mieux encore »* de passer un marché transfusionnel global (ALM).

Dans un courrier du même jour à E Hervé, J Weber indique que la mise sur le marché de son test est désormais très proche, l'expérimentation menée dans six CTS ayant donné des résultats très favorables. Une seconde expérimentation va commencer.

> *« Les possibilités de commercialisation de Diagnostics Pasteur, s'il est assuré des débouchés sur le territoire national, sont les suivantes : à partir du 15 avril, 125 000 tests par mois, dont 40 000 seraient destinés au marché national ; à partir du 1er novembre, 250 000 tests par mois, dont 80 000 [pour la France] ; à partir du 1er janvier 1986, et sous réserve d'un préavis de 3 mois, 330 000 tests par mois pourraient être mis à disposition du marché français. »*

---

9 L'arrêté *« n'aura qu'un effet retardataire d'un ou deux mois pour les fabricants étrangers »*

Le prix du test est fixé à 23 F. Présentant brièvement l'accord avec Genetics System et le partage des zones d'exclusivité commerciale avec son partenaire, il précise : *« le développement international [...] nécessite le support d'un marché national solide »*. Un test de deuxième génération, permettant le suivi spécifique de certains anticorps et orienté vers l'utilisation hospitalière, est en cours de développement. Rappelant qu'un *« gros effort, sanctionné par une réussite technique manifeste »* a été accompli, il estime que *« les pouvoirs publics peuvent fortement contribuer à la réussite finale de cette opération »*. D'une part, les expérimentations préalables auront demandé plus de deux mois ; *« il paraît indispensable »* que les mêmes conditions d'expérimentation sur le territoire national soient demandées aux concurrents[10].

> *« En second lieu, l'importance du problème posé pour la santé publique, de même que l'effort qui est demandé à l'entreprise pour prévoir l'approvisionnement du marché français, pourrait conduire à la mise en place d'une politique quasi contractuelle entre les pouvoirs publics, les CTS et l'entreprise. »*

L'approvisionnement des CTS serait ainsi programmé sur plusieurs années, à des conditions particulières (in IGAS, 1991, Annexe 12).

Le 19 mars, Abbott ayant communiqué au LNS les documents complémentaires qui lui avaient été réclamés, le responsable de l'évaluation des réactifs du LNS donne un avis favorable à l'enregistrement définitif du test Abbott (CICJR, 1998).

Quelques jours plus tard, J. Weber adresse au ministère 5 scénarios pour l'entrée en vigueur du dépistage.

1. *« L'administration autorise le test P ainsi qu'immédiatement après le test A. A met en jeu tout son potentiel commercial, les centres achètent en ordre dispersé, sans politique globale. A multiplie les " cadeaux"... P. ne peut pas suivre sur ce plan. D'autres producteurs arrivent fin 1985. Il n'y a pas d'incident. Le marché se banalise avec une part médiocre à P.*
2. *L'administration autorise le test P, ainsi qu'immédiatement après le test A, mais met en place une commission DGS/Transfusion. De graves tensions apparaissent à l'intérieur de la commission. Elle recommande finalement les deux tests, mais sans arrêter de politique d'ensemble. La suite est la même que dans le scénario 1.*
3. *L'administration publie l'arrêté réglementant les essais auxquels les tests sont soumis sur le territoire français. P. est autorisé ; A., puis les autres, entrent en essais. P. a jusqu'à l'été pour prendre seul contact avec les centres. À partir de l'été, il est âprement concurrencé par A. Son avance dans le calendrier lui permet cependant une meilleure résistance.*

---

10 Il suggère la publication d'un arrêté en application du décret du 8 septembre 1982.

4. *Avant le 15 avril, le ministre de la santé annonce qu'une politique systématique de contrôle des dons du sang est mise en place, et que le produit P., issu des travaux de l'inventeur français, doit naturellement être utilisé. Un contrat type, un calendrier d'approvisionnement, un prix sont fixés entre P. et la transfusion sanguine. P. passe ses contrats avec les centres. Les experts et les autorités internationales saluent la clairvoyance du ministre de la santé français : "nulle part ailleurs ce problème n'a été maîtrisé aussi vite et aussi bien" écrit le Washington Post.*
5. *Il prend la suite des 1, 2 et 3. Le Professeur BX2 fait une déclaration fracassante à la télévision : " il n'y a pas de politique dans ce domaine, les centres achètent comme ils le peuvent, parfois sur leurs propres fonds, parfois sur des fonds collectés auprès des communes ou des régions... " Un enfant tombé de sa trottinette est atteint du SIDA après une transfusion. France Soir titre : Mort pour 20 F. La décision de mettre en place le test sur tous les dons est prise brutalement. P. qui n'a pas eu les délais qu'il souhaitait, ne peut pas livrer. A. adresse un télex des États-Unis : "deux millions de tests immédiatement disponibles. Notre prix : 3$". Entre temps, le dollar est passé à 15 F. » (ALM).*

Le 20 mars, le dollar, qui cotait encore 10,31 F le 18 mars, repasse sous la barre des 10 F.

Le *Quotidien du médecin* annonce la mise sur le marché *« dès avril prochain »* du test Pasteur. L'article précise que la première phase d'évaluation du test vient de s'achever qui visait à *« éliminer tout risque de faux positif »*. Les résultats sont très satisfaisants.

> *« Si ces données plus qu'encourageantes se trouvaient officiellement confirmées, l'Institut Pasteur pourrait donc proposer un test extrêmement fiable, totalement exempt de faux positifs et de faux négatifs. [...] Pour les responsables d'IPP, l'avenir commercial du test Pasteur se présente sous un jour très favorable [...] En dépit d'un certain retard (sur le plan commercial) vis à vis de ses concurrents américains, pour l'Institut Pasteur, la bataille pour le marché du SIDA est loin d'être perdue » (29/03/85).*

Le 26 mars, lors du conseil d'administration de Diagnostics Pasteur, on indique :

> *« La mise sur le marché de notre test dépend des autorités de santé. [...] Afin de contrecarrer Abbott, nous avons plaidé auprès des pouvoirs publics pour une procédure légale d'arrêté. De ce fait, nous aurions deux mois d'avance sur notre principal concurrent (notre étude multicentrique est terminée) De plus, dans un deuxième temps, nous pourrions éventuellement passer un contrat global avec les CTS. Jacques Weber précise que nous devrions être autorisés très rapidement à mettre notre produit sur le marché français. Nous avons joué auprès de l'administration sur la bonne qualité de notre test et sur la possibilité de livrer à partir du 15 avril avec une couverture de la totalité du marché français au 1er janvier 1986 si nous avons un préavis de 3 mois » (OBJ, 1999).*

À l'étranger, Abbott et Organon sont autorisés à commercialiser leur test en RFA, signale le *Quotidien du médecin* ; reste aux autorités fédérales à rendre obligatoire le dépistage dans les CTS publics et privés. Aux États-Unis, le test n'est pas obligatoire, mais l'étiquetage des produits sanguins peut préciser s'ils ont fait l'objet d'un dépistage. La possibilité d'extension du test en Europe devrait conduire progressivement les différents pays à établir une règle pour le dépistage systématique. Seule la Grande-Bretagne semble écarter cette éventualité. En France, le LNS se prononce sur la validité des tests. Deux problèmes sont posés : l'existence de faux positifs qui rend nécessaire un test de confirmation, et le coût du dépistage.

> *« Ainsi, tandis que l'on se rapproche d'une prise en charge du dépistage du SIDA par les CTS, les enjeux financiers qui y sont liés se précisent » (03/04/85).*

Le lancement d'une étude comparative des tests disponibles par les experts de la SNTS

Les membres du groupe de travail de la SNTS se consacrant aux tests de dépistage se réunissent le 2 avril[11] ; selon le compte-rendu :

> *« [...] À la question préliminaire : est-il opportun de rechercher l'anticorps anti-LAV/HTLV-III chez tous les donneurs de sang ? La réponse a été oui à l'unanimité et l'ensemble des participants a souhaité que cela puisse être réalisé le plus rapidement possible [...]» (transc. part. in Seytre, 1993).*

Le groupe décide de mettre en place une étude comparative des tests disponibles (Abbott, Organon (Electronucleonics) et Pasteur) sur 6 000 prélèvements effectués dans les CTS de Bordeaux, Lille, Nancy, Rennes, Strasbourg et Toulouse. ainsi que sur 37 prélèvements effectués en prison.

Le Monde annonce aussitôt le lancement de cette étude comparative :

> *« [...] Le caractère transmissible du SIDA par voie sanguine impose la mise en place rapide d'un dispositif préventif. Reste à savoir lequel. Faut-il organiser dès aujourd'hui un dépistage biologique systématique des donneurs de sang ? La question est complexe. D'une part parce qu'en l'état actuel des choses, on ne sait pas quelle conduite tenir face à un sujet [séropositif]. D'autre part parce que le coût d'un tel dépistage serait considérable (plusieurs dizaines de millions de francs annuels pour le seul achat des tests. Enfin parce qu'on n'a pas encore pris l'exacte mesure du phénomène en termes de santé publique.*
>
> *Un autre problème de taille est aujourd'hui posé : celui de la fiabilité des tests de dépistage du SIDA. En dépit des arguments avancés par les fabricants, cette fiabilité reste à démontrer en termes comparatifs. C'est pourquoi [la transfusion va lancer une étude nationale dans 6 CTS]. Un tel travail devrait permettre aux au-*

---

11 Animé par AM Couroucé (CNTS) il est composé de représentants des CTS de Bobigny, Rennes, Lille, Bordeaux, Strasbourg, Toulouse, du Dr Chippaux (LNS) et de virologues, dont C. Rouzioux et JC Chermann.

torités sanitaires de savoir à quoi s'en tenir. Elles sont actuellement l'objet de véritables pressions de la part de sociétés étrangères, soucieuses d'occuper un marché considérable[12]*. Mais rien n'est acquis. Que fera-t-on par exemple des sangs établis comme "positifs" pour le SIDA ? Que fera-t-on surtout vis à vis des sujets concernés alors que la présence d'anticorps ne permet pas de tirer de conclusions ?*

Les autorités sanitaires françaises craignent surtout l'effet "pervers" qui suivrait le lancement d'une campagne de dépistage systématique. Elle pourrait en effet conduire une majorité des sujets à risque [...] à donner leur sang pour savoir "à quoi s'en tenir" » (05/04/85).

Sous le titre *« le CNTS se donne le temps de choisir les tests de dépistage du SIDA »*, le *Quotidien du médecin* précise que le groupe de travail [de la SNTS] présentera ses conclusions le 24 mai au congrès de transfusion sanguine de Bordeaux. Son responsable, le Dr Habibi, veut *« définir des techniques et une structure de référence totalement dégagée des pressions éventuelles qui pourraient s'exercer et mettre en place un matériel unique de référence apte à permettre de choisir en toute liberté et en toute sécurité le ou les tests qui seront jugés les meilleurs pour toute la France. »*. Le caractère systématique ou non du dépistage des dons est à l'étude .

« Mais surtout, il ne faut pas surestimer le risque et l'importance du SIDA post-transfusionnel. [...] En France, il n'existe à ce jour que 6 cas d'étiologie transfusionnelle certaine ou même probable. Il s'agit donc d'un risque certes réel mais très réduit, qui fait intervenir des paramètres encore mal explorés, comme le terrain ou les transfusions multiples. Il serait très regrettable que s'installe un climat public de panique ou de psychose disproportionné par rapport à l'importance du risque, et qui pourrait notamment conduire à refuser les transfusions sanguines [...] » (09/04/85).

Le *Figaro* note que les études disponibles sur le taux de séropositifs dans la population générale sont rares, et qu'elles ont été faites sur des échantillons réduits : les résultats varient entre 0,1% et 0,7% selon les lieux, mais aussi la période de réalisation. *« "Généraliser à partir de quelques études n'a aucun sens" renchérit le Dr Brunet » (12/04/85).*

L'état des connaissances et la conférence d'Atlanta

Les hémophiles et le chauffage des facteurs de coagulation

En Australie, où des contacts ont été noués avec le CDC dès l'automne, la production de concentrés chauffés a commencé en novembre 1984, et la totalité de la production est chauffée

---

12 Une note précise que dès l'autorisation de la FDA, Abbott a annoncé pouvoir expédier *« 60 millions de tests déjà produits vers cent Etats au monde, Abbott-France [faisant] pour sa part savoir qu'elle était prête pour une "mise en place immédiate" du dépistage systématique »*.

à partir de février 1985 ; une notice accompagnant les produits indique :

> *« Ce produit a été soumis à un chauffage à 60°C pendant 48 heures pour inactiver des virus tels que ceux de l'hépatite B, de l'hépatite non-A non-B et du SIDA qui peuvent être présents dans le plasma servant à fabriquer le concentré antihémophilique. Le degré d'inactivation virale n'est pas précisément connu et des altérations du produit ne peuvent pas être exclues » (Krever, 1997).*

Une équipe d'Alpha Therapeutics et de chercheurs, dont McDougal, qui travaille sur le chauffage aux CDC, remet pour publication un article sur les méthodes d'inactivation par chauffage des concentrés de facteur VIII et de facteur IX. L'étude in vitro montre que le chauffage à 60°C pendant 20 heures opéré par Alpha rend le LAV/HTLV-III indétectable. Des tests sur des chimpanzés font apparaître une inefficacité du chauffage à 98°C pendant 30 minutes pour éliminer même de faibles doses d'HBsAg. Enfin, les études cliniques montrent que le chauffage n'affecte pas l'efficacité thérapeutique des concentrés.

> *« Bien qu'une simple expérience in vitro ou in vivo ne puisse donner l'absolue assurance que les virus sont inactivés, ces résultats fournissent une preuve selon laquelle les concentrés chauffés pourraient être plus sûrs que les produits non traités. La preuve définitive devra être apportée par l'expérience clinique issue de l'emploi des concentrés chauffés dans la longue durée et sur un grand nombre de patients ». (Heldebrant & al., 1985 ; dont McDougal)*[13]

Quelques semaines plus tard, début avril, McDougal et des membres de Cutter et d'Alpha Therapeutics remettent un article relatif à l'inactivation du virus du SIDA par chauffage dans les facteurs de coagulation. Il s'agit des résultats complets des travaux entrepris à la demande de la NHF, et dont une version préliminaire lui a été communiquée en septembre 1984. Ils font apparaître que le virus est indétectable (par une méthode très sensible développée au CDC) dans les concentrés de facteur VIII et IX chauffés 20 heures à 60°C après leur lyophilisation (étape destinée à inactiver le virus de l'hépatite). Les auteurs notent :

> *« Cependant, la relation entre le seuil de détection minimum du virus avec ce test et l'infectivité à l'homme est inconnue. [...] Personne n'a rapporté l'isolement du virus dans le facteur antihémophilique en dépit des preuves frappantes que ce produit transmet le SIDA. Il est probable que notre test ne mesure pas la dose critique, infectante, du virus. Aucun test ne peut discriminer une particule virale infectante de zéro. [Cependant, les extrapolations à partir des mesures faites laissent penser que 20 heures] devrait fournir une grande marge de sécurité, même si elle n'est pas absolue. [Le] rapport clinique préliminaire [de Rouzioux & al., 1985] soutient l'efficacité du chauffage. [...] Ainsi, tant les données in vitro et in*

---

13 Une première version de l'article a été soumise le 4 janvier 1985, une version révisée le 1er mars. L'article sera publié en novembre 1985. La bibliographie, très succincte, ne comporte qu'une référence aux travaux sur l'efficacité du chauffage (Dolana & al., 1983).

vivo indiquent que l'usage des produits chauffés réduira (et espérons-le interrompra) la transmission du SIDA par le facteur antihémophilique » (McDougal & al., 1985)[14].

Le dépistage sérologique des dons du sang

Début mars, le forum de la revue *Vox Sanguinis* est consacré aux problèmes éthiques et pratiques de la mise en œuvre du dépistage du HTLV-III (Bove & al., 1985). Le Dr Dodd, responsable du service des maladies transmissibles de la Croix-Rouge américaine, estime que les recommandations selon lesquelles les dons séropositifs ne peuvent être utilisés *« doivent être interprétées d'une façon qui évite une perte inappropriée de sang, en cas d'erreurs de laboratoire »*. Il insiste sur la nécessité d'établir des sites de dépistage alternatifs, d'autant plus que le virus a été identifié chez des personnes séronégatives[15]. Quant aux aspects techniques,

> *« la spécificité du test est une grande préoccupation, car les faux positifs conduiront à des pertes inutiles de sang ou de plasma et éventuellement, en l'absence de confirmation satisfaisante, à une inquiétude inutile de donneurs non infectés »*.

Des responsables californiens et britanniques de banques du sang s'inquiètent des conditions de la mise en œuvre des tests de dépistage. Les premiers critiquent le seuil de positivité utilisé par l'équipe Gallo au début de l'année pour établir la spécificité des tests issus des NIH : les dépistages déjà effectués à Sacramento montrent que ce seuil, trop élevé, peut laisser passer des vrais positifs.

> *« Les banques de sang veulent pouvoir identifier tous les vrais positifs sans gaspiller la ressource en sang par des rejets inutiles de donneurs ni alarmer des donneurs en raison d'un test faussement positif. [...] Le recours au seuil le plus sensible [...] conduirait au rejet de 9,2% des dons. [...] Il est donc nécessaire de recourir au seuil le plus sensible, et d'effectuer des tests de confirmation. Cette stratégie ne conduira pas à une rupture d'approvisionnement massive » (Carlson & al., 1985a).*

Quant aux Britanniques, les représentants de 16 banques du sang s'émeuvent des taux de faux positifs annoncés pour les kits commerciaux. Ils recommandant qu'une grande attention y soit portée, en raison de l'inquiétude superflue pour les donneurs, du risque de diminution des approvisionnements et de celui de voir affluer les personnes à risques si le test n'est pas d'abord proposé en dehors des banques du sang.

> *« Nous appuyons fortement le dépistage généralisé des dons du sang, mais nous conseillerions de le reporter jusqu'à ce que les tests aient été évalués de façon*

---

14 L'article sera publié en août 1985. Sur les effets du chauffage sur la transmission du SIDA, la bibliographie comporte 3 articles scientifiques : Levy & al. (1984), Spire & al. (1985) et Rouzioux & al. (1985).

15 Ce souci est aussi exprimé pare le Dr Miller, président de la Croix Rouge.

appropriée et qu'ils aient été mis à disposition du public [en dehors des banques du sang] » (Ala & al., 1985 ; dont Contreras)

Un centre de transfusion londonien signale d'ailleurs que des personnes à risque, notamment des homosexuels, continuent à donner leur sang en dépit des informations écrites et orales fournies lors du don (Contreras & al., 1985).

Le SIDA et la conférence d'Atlanta

L'équipe américaine rend compte du suivi sur 18 mois d'une cohorte de 283 homosexuels. 21% de ceux qui sont en bonne santé sont séropositifs. 10% de ceux qui présentaient dès l'origine une lymphadénopathie ont développé un SIDA clinique. Par ailleurs, chez 10% de ceux ayant une lymphadénopathie généralisée inexpliquée, on ne trouve pas d'anticorps anti-HTLV-III :

« Plusieurs raisons peuvent expliquer cette observation : le Western-Blot peut avoir échoué à détecter certains vrais positifs. [Certains porteurs du virus peuvent ne pas avoir d'anticorps]. Comme la "période d'incubation" du syndrome peut atteindre 4 ans, la séroconversion peut apparaître assez tardivement après la contamination chez certaines personnes. » (Groopman & al., 1985a ; dont Gallo).

Une note anonyme du Lancet rend compte d'une réunion londonienne consacrée au SIDA et à la transfusion sanguine, au cours de laquelle le Pr Gallo a estimé qu'aux USA, parmi les homosexuels et les toxicomanes, les séropositifs sont porteurs du virus, et que les études américaines suggèrent qu'entre 10% et 25% d'entre eux auront par la suite des troubles associés au SIDA.

« De façon surprenante, il n'a pas été davantage interrogé sur des chiffres que beaucoup attendaient depuis longtemps » (Lancet, 13/04/85).

L'équipe française de recherche sur le SIDA signale avoir mis simultanément en évidence le LAV et des anticorps anti-LAV chez trois malades américains :

« La présence simultanée du virus et de l'anticorps chez ces trois patients comme chez les deux frères hémophiles B précédemment décrits implique que l'anticorps n'est pas protecteur. Ce résultat devra être confirmé sur de plus grands nombres de patients » (Barre-Sinoussi & al., 1985a ; dont Chermann, Rouzioux et Brun-Vézinet).

Dans une correspondance, L. Montagnier indique que les sérums de personnes infectées par le virus (4 malades du SIDA et 4 présentant des lymphadénopathies) ont de très faibles capacités neutralisantes[16] (Clavel & al., 1985).

---

16 *« présence d'anticorps neutralisants, bloquant l'infectivité du virus »*

La première conférence mondiale sur le SIDA se tient à Atlanta du 14 au 17 avril[17]. Elle réunit plus de 3 000 participants de plus de 50 pays. Les États-Unis comptent alors 9 608 cas de SIDA, dont plus de 4 700 sont morts.

Annonçant l'ouverture de la conférence, le *Quotidien du médecin* note que diverses questions devraient trouver une réponse (transmission par la salive, par les contacts familiaux)

> *« [et] aussi celles posées autour du dépistage des anticorps présents dans les flacons de sang. Le premier enfant mort du SIDA en Grande-Bretagne, âgé de 18 mois, avait en effet contracté cette maladie à la suite d'une transfusion sanguine pratiquée aux USA » (15/04/85).*

À Atlanta, faisant le point sur l'épidémiologie de la maladie, un responsable du CDC note :

> *« parmi les homosexuels infectés par le virus, seulement 5% à 20% développeront un SIDA dans les 2 à 5 ans après contamination, et que plus de la moitié des séropositifs restent asymptomatiques pendant une longue période ».*

L'étude rétrospective d'une cohorte de 6 900 homosexuels californiens montre qu'il existe un grand décalage entre la contamination et l'apparition de la maladie. Lorsque les premiers cas de SIDA ont été identifiés en 1980, 1 650 étaient déjà contaminés, et le ratio malades/séropositifs était de 1/825. Ce ratio est descendu à 1/28 en 1984, où l'on compte 4 675 séropositifs et 166 malades du SIDA.

> *« Si ce ratio est typique de tous les groupes à risque aux États-Unis, le nombre de personnes infectées est de l'ordre de 300 000 personnes. [...] Une estimation raisonnable est un nombre de personnes contaminées de l'ordre de 500 000 à un million. »*

S'agissant de la prévention, les mesures d'exclusion des donneurs à risque mises en place en 1983 ont été efficaces, la plupart des contaminations transfusionnelles étant intervenues avant leur entrée en vigueur ; et le dépistage sérologique va améliorer la situation, en permettant de détecter des donneurs séropositifs n'appartenant pas aux groupes à risques. Quant aux hémophiles, les concentrés chauffés sont recommandés (Curran, 1985).

Dans une synthèse sur l'histoire naturelle de l'infection, les chercheurs du CDC indiquent que le virus a été retrouvé dans le sperme et la salive de personnes infectées. Les anticorps apparaissent entre 4 à 5 semaines après l'infection chez des chimpanzés ; les personnes séropositives peuvent rester infectieuses pendant 52 mois. 3 études ont étudié l'évolution clinique des séropositifs, et la concordance de leurs résultats est *« frappante »* : entre 23 et 26% dévelop-

---

17 Certaines communications sont publiées en novembre dans le JAMA.

pent des symptômes associés au SIDA et entre 7% et 15% développent un SIDA[18]. On ne sait pas si les séropositifs autres que les homosexuels auront des taux *« aussi élevés »* de maladie clinique, et on ne sait pas ce qui détermine le déclenchement de la maladie (Francis & al., 1985).

Plusieurs communications traitent de la séropositivité des hémophiles. Les résultats des études cliniques menées en France (étude MIR, étude franco-belge et étude Hémophil T) sont présentés (Rouzioux & al., 1985c ; dont Allain)[19], ainsi que ceux du dépistage de Cochin (Mathez & al., 1985a ; dont Sultan). Une équipe américaine a étudié la situation de personnes vivant au contact d'hémophiles séropositifs. Des partenaires sexuels d'hémophiles atteints du SIDA ou de symptômes associés sont eux même atteints du SIDA ou de ces symptômes ; mais les épouses et partenaires sexuels des hémophiles séropositifs en bonne santé sont demeurés séronégatifs (Jason & al, 1985b). Six communications présentent des méthodes d'inactivation du LAV/HTLV-III. En particulier, McDougal, du CDC, expose les résultats obtenus dans le manuscrit déposé début avril (cf. *supra*).

Dans sa communication, le Dr Levine, de la NHF, effectue un rappel des multiples apports du traitement par les concentrés : diminution du taux de chômage, du nombre des hospitalisations, des frais médicaux, augmentation de l'espérance de vie : l'âge moyen des hémophiles américains est passé de 11,5 ans en 1972 à 19 ans en 1984. La consommation moyenne est passée de 40 000 UI par an à environs 60 000 – 80 000 UI par an, même si le SIDA a provoqué une baisse temporaire d'environ 30% de la consommation en concentrés. De nombreux hémophiles présentent des anomalies immunitaires (mais on ne dispose pas d'études sur leur statut avant l'apparition du SIDA), et jusqu'à 92% des hémophiles sont séropositifs.

> *« Le virus est sensible à la chaleur [...] Des données préliminaires en provenance d'Europe suggèrent que les jeunes hémophiles traités avec des concentrés chauffés demeurent séronégatifs, à la différence de ceux traités avec des concentrés non chauffés. [...] Le comité médical de la NHF recommande désormais l'emploi des concentrés chauffés pour les enfants et les jeunes hémophiles plutôt que le cryo-*

---

18 Lors de la conférence, deux des études n'ont pas encore été publiées. Voici les données citées par la synthèse, reprises sous forme de tableau :

Référence de l'étude :	(Goedert & al., 1984)	(Jaffe & al., 1985)	(Feorino & al., 1985)
Séropositifs suivis :	35 homosexuels	31 homosexuels	26 donneurs de sang
durée du suivi (mois) :	21 (moyenne)	48 à 72 mois	12 à 52 mois
SIDA :	5 (14%)	2 (7%)	4 (15%)
symptômes assoc. au SIDA :	8 (23%)	13 (26%)	6 (23%)

La majorité des donneurs de sang suivis par Feorino & al. sont des homosexuels.

19 Le résumé de la communication présente les taux de séropositivité en fonction de l'intensité du traitement pour les hémophiles français. S'agissant de l'Hémophil T, il indique : *« une possible prévention de la transmission du LAV est suggérée par l'emploi de ce produit pour les hémophiles »*.

précipité. Selon les producteurs, 95% des concentrés utilisés aux USA sont chauffés. Les concentrés non chauffés ne devraient plus être utilisés. »

Les hémophiles ont été exposés à des doses répétées mais très diluées *« et peut être même souvent tuées »* de virus, et toute la population des hémophiles sévères a été exposée au virus avant fin 1983. Le taux d'attaque de la maladie n'augmente pas, et les derniers cas identifiés concernent davantage des hémophiles légers.

« Ces observations suggèrent qu'un nombre limité de personnes risquent de développer un SIDA clinique ; bien plus, le nombre de personnes à risque parmi les hémophiles les plus susceptibles d'avoir été exposées pourrait diminuer ». S'agissant d'une modification du traitement, *« l'intensité du traitement est corrélée aux anomalies immunitaires et à la séropositivité.[...] Le SIDA pourrait bientôt dépasser l'hémorragie dans les causes de mortalité des hémophiles. Cependant, le faible taux de décès par hémorragie est aussi une des conséquences de l'intensité du traitement. Réduire l'intensité du traitement à un niveau suffisant pour réduire le risque de SIDA provoquerait un retour aux conditions des années 1960, où l'espérance de vie des hémophiles ne dépassait pas la moitié de celle d'une personne normale. »*

Le Dr Levine conclut :

« nous continuerons à dépendre des produits plasmatiques, dont les risques sont considérables mais les bénéfices encore plus importants. Les effets du dépistage des donneurs et du chauffage ne sont pas définitifs, au regard de la durée d'incubation du SIDA. Pour ces raisons, la plupart des experts de l'hémophilie et du SIDA recommandent la poursuite d'un traitement précoce et agressif des épisodes hémorragiques chez les hémophiles » (Levine, 1985.)

Après la conférence, des consultants de l'OMS publient des recommandations, relatives à l'information du public, du personnel médical et des séropositifs. En particulier, ils conseillent la mise en place du dépistage sérologique des dons du sang, ainsi que

« la réduction du risque de transmission par les concentrés en les traitant par la chaleur ou par toute autre méthode appropriée. L'usage de ces produits est recommandé ». (MMWR, 17/05/85)

Dans le numéro de mai de la revue *Médecine/Science*, L. Montagnier et D. Klatzmann font un point sur l'origine virale du SIDA. S'agissant des anticorps, ils indiquent

« Une étude réalisée dans plusieurs centres traitant des hémophiles français a montré que le pourcentage des malades porteurs de l'anti-LAV dépendait de la provenance et de la quantité des préparations de facteur VIII et de facteur IX utilisés. Dans certains centres, 60% d'hémophiles étaient [séropositifs] tandis que dans d'autres, utilisant des protocoles plus légers, seulement 10% étaient séropositifs.[...] Les études en cours montrent qu'il existe moins de 1% de [séropositifs]

parmi les donneurs de sang volontaires. Si la présence de l'anticorps anti-LAV traduit sans nul doute le contact de la personne avec le virus, il ne renseigne pas sur l'évolution future de la maladie ni sur la contagiosité éventuelle de cette personne. »

Quant à la survenue du SIDA clinique :

« Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans la survenue de la maladie après l'infection et dans son évolution. Le terrain sur lequel survient l'infection, la susceptibilité individuelle à cet agent infectieux, la voie, la quantité et la répétition des infections ont probablement un rôle fondamental. Pour ce qui est du terrain, il faut noter que la plupart des populations à risque parmi lesquelles la maladie s'est développée présentent des signes biologiques de déficit immunitaire avant même toute infection par le LAV. Ces populations sont également soumises à des infections extrêmement fréquentes par des virus communs, des bactéries, des parasites ou des champignons. [Après une première contamination par le LAV], la répétition de ces infections, la stimulation des lymphocytes infectés par d'autres infections microbiennes plus classiques [...] pourrait alors contribuer à la dissémination de l'infection dans l'organisme. Enfin, la susceptibilité individuelle [...] peut probablement influer sur le cours de la maladie » (Montagnier & Klatzmann, 1985).

En Allemagne, l'Institut fédéral de la santé publie des consignes pour la mise en œuvre du test de dépistage. Il confirme que tous les dons devront être testés dès que possible, et au plus tard pour le 1er octobre 1985 (Krever, 1997 p. 862). Les producteurs de concentrés informent l'Institut fédéral qu'à cette date, ils ne distribueront plus que des produits chauffés (Krever, 1997, p. 858).

Des analyses sérologiques menées sur des personnes à risques à l'origine des produits reçus par des patients atteints du SIDA après transfusions mettent en évidence la présence du virus HTLV-III/LAV 12 à 52 mois après le don. Dans tous les cas, les anticorps ont également été décelés. Dans la discussion, les auteurs indiquent que *« la plupart des donneurs infectés sont restés asymptomatiques (15 sur 22) ou ont eu une lymphadénopathie généralisée (5 sur 22) »*. L'infection peut persister, sans symptômes pendant des années, ce qui justifie les dépistages sérologiques des dons du sang (Feorino & al., 1985).[20] Un bref rapport d'une équipe du CDC signale que si les homosexuels séropositifs ont un risque relativement élevé de développer la maladie clinique, *« nos données indiquent cependant que certains séropositifs peuvent rester*

---

20 En fait, les auteurs privilégient les 22 donneurs sur lesquels le virus a été recherché et mis en évidence. Cependant, 26 donneurs séropositifs avaient été identifiés. La recherche de virus n'a pas été faite sur l'un d'entre eux et n'est pas interprétable sur deux autres. Or, celui sur lequel la recherche du virus n'a pas été faite a un SIDA clinique, de même que l'un de ceux sur lequel elle est sans résultat lisible ; le dernier des trois donneurs exclus de l'analyse a une lymphadénopathie depuis 1979... Enfin, la recherche du virus était négative sur le quatrième donneur séropositif, par ailleurs en bonne santé. Si l'on réintègre ces 4 donneurs, on constate un taux de SIDA de 15% (4/26) au lieu de 9% (2/22) ; c'est d'ailleurs le chiffre qui était a été indiqué lors de la conférence d'Atlanta.

asymptomatiques pendant au moins 5 ans » (Jaffe & al., 1985a).

Les décisions en cours d'examen en France

Une pression croissante en faveur du dépistage

La « guerre des tests », une « formidable entreprise commerciale » ?

Alors que se déroule à Atlanta la conférence sur le SIDA, Diagnostic Pasteurs organise une conférence de presse le 16 avril pour présenter son kit de dépistage Elavia, insistant sur l'originalité du test (utilisation d'un double antigène), qui permet une élimination quasi absolue des faux négatifs et des faux positifs[21]. La presse en rend largement compte, en mentionnant les enjeux économiques.

Le *Figaro* précise que Diagnostics Pasteur se dit prêt à fabriquer 10 millions de tests en 1986.

> *« Les enjeux économiques sont importants. En France, le prix du test envisagé est de 25 francs, et les banques du sang reçoivent 3 millions de dons chaque année. Pour l'Europe, le marché potentiel est de 50 millions de dollars, et de 70 millions de dollars aux USA, où Pasteur et Genetic Systems prévoient de pouvoir prendre 10% du marché, soit environ 4 millions de tests. » (17/04/85).*

Sous le titre *« La revanche de Pasteur »*, *Le Monde* rappelle la polémique sur l'Hévac B en 1983 et note :

> *« [Depuis l'Institut Pasteur] a permis à la France d'être le premier pays à établir l'étiologie virale du SIDA, performance notable dont on entend bien, côté français, toucher les royalties. La première étape est celle du dépistage sanguin. Il s'agit d'ores et déjà d'une formidable entreprise commerciale ».*

Cependant, il souligne la relativité de cette étape : la transmission du SIDA ne se résume pas à la voie sanguine, on ne sait pas quelle conduite tenir devant les séropositifs :

> *« Faut-il les informer des résultats en sachant que les possibilités thérapeutiques sont quasi-inexistantes et alors même que rien ne permet de dire qu'elles feront un SIDA ? De toute évidence, on observe depuis quelques semaines une intensification des pressions des fabricants sur les autorités sanitaires [...] L'objectif visé est de toute évidence celui de la mise en œuvre du dépistage systématique des donneurs de sang. [...] En France cependant rien n'est acquis. [Une étude com-*

---

21 Comme le rapportera Biofutur : *« Le pourcentage de faux positifs des tests américains paraît être de l'ordre de 0,5%. Pour l'instant, le test de Diagnostic Pasteurs n'a pas connu d'échec, bien qu'il ait été confronté à une méthode sophistiquée de détection des protéines virales (Western Blot) ce qui n'a pas été le cas dans toutes les études faites aux États-Unis. On observe très peu de faux positifs avec ce test [...] Tous les sérums positifs en Elavia ont été confirmés par les techniques de référence, et tous les sérums connus comme positifs ont été trouvés positifs en Elavia. En lisant seulement avec [un antigène], on aurait obtenu 4,1% de faux positifs ou bien 1,95% de faux négatifs. [...] La France dispose donc d'un test particulièrement performant. »* (Biofutur, juin 1985 : compte-rendu de la conférence de presse d'avril de Diagnostic Pasteurs)

parative vient d'être lancée, et] le coût de ce seul dépistage serait pour la Sécurité sociale d'environ 300 millions de francs annuels. [L'idéal serait de disposer d'un test du caractère infectieux du sang.] L'essentiel pour les industriels concernés consiste à occuper, avec les rares méthodes disponibles et le plus rapidement possible, la part la plus importante du marché mondial du dépistage du SIDA [dans la perspective de vaccins à venir]. » (18/04/85).

L'Express titre sur *« La guerre des tests »*. Il relève que le dépistage des dons du sang est *« une mesure de salubrité qui se double d'un enjeu économique de taille »*. Or, les tests Abbott et d'Electronucleonics viennent d'être autorisés aux USA par la FDA.

« Pour être vendus en France, ces tests doivent obtenir une licence du LNS. Or, avant de se prononcer, ce dernier a demandé, comme il en a le devoir, des évaluations supplémentaires. La procédure a semble-t-il été bien acceptée par Abbott, bien que l'on redoute, à l'état-major de cette firme, que l'octroi de la licence ne traîne un peu trop. Le temps, par exemple, que l'Institut Pasteur Production puisse entrer à son tour dans la compétition. C'est chose faite aujourd'hui : IPP a déposé son dossier le 5 avril. Le Dr Policard, directeur de Diagnostic Pasteur, récuse les accusations de protectionnisme qui n'ont pas manqué de se manifester : "il serait anormal que les tests ne soient pas tous traités de la même façon." Les autorités américaines imposent les mêmes processus aux produits qui doivent pénétrer sur leur territoire. D'ailleurs, IPP n'est pas mal placé outre Atlantique. [Sa joint-venture avec Genetics Systems] vient de recevoir une licence provisoire qui l'autorise à faire sur place la preuve de l'efficacité du test français. »

L'Express note :

« En France, comme dans la plupart des pays européens, les responsables de la santé ne se pressent pas de délivrer les permis de vente. Pour mieux réfléchir. Pour mieux répondre aussi aux interrogations que suscitent les tests [qui ne font que détecter des anticorps. Leur présence] signifie-t-elle que cet organisme a vaincu la maladie ou bien que la maladie est en cours ? Est-on contagieux lorsqu'on est LAV+ ? [Le Dr Rozenbaum rappelle que des tests complémentaires, impliquant des matériels rares ou des procédures très longues, sont nécessaires pour répondre à ces questions.] Même son de cloche au ministère de la santé : "N'est-ce pas prématuré de distribuer ces tests à tous les centres de transfusion" s'interroge le Dr Weisselberg. Un groupe de travail [...] doit se prononcer sur ces questions quelques peu alarmantes ». (L'Express, 19/04/85).

Comme le conclura Biofutur :

« La bataille commerciale est engagée, et [.. .] la volonté de Sanofi, associé à l'Institut Pasteur, de s'engager à fond ne fait aucun doute. Le coût pour tester tous les prélèvements sanguins est de l'ordre de 300 millions de francs, dont 25% pour l'achat des kits. Quelle sera la politique de la France ? » (Biofutur, juin 1985).

Le dépistage doit-il être généralisé ?

Le 16 avril, à la demande du Dr Weisselberg[22], le Dr Roux a réclamé à ses services une note destinée au cabinet concernant la transfusion sanguine et le SIDA et examinant deux hypothèses :

> *« non généralisation de la virologie et dans ce cas argumentaire précis car les pressions seront fortes, ou généralisation de la virologie LAV et dans ce cas examiner la stratégie industrielle (voir [les divers scénarios de J Weber), ainsi que] les mesures d'accompagnement pour les sujets séropositifs » (ALM).*

D'autre part, il demande que soit prises les *« mesures destinées à ce que l'autorisation Abbott ne soit pas donnée prématurément »* (ALM).

De son côté, J Weber saisit le cabinet du premier ministre, transmettant ses 5 scénarios et un dossier d'accompagnement au conseiller technique chargé des affaires industrielles, Jacques Biot, qu'il rencontre le 22 avril. Synthétisant un entretien téléphonique préalable avec J. Weber, J. Biot rapporte ses propos : *« La décision de mettre le test sur tous les centres sera extraordinairement coûteuse (300 millions). Le test a montré que le produit est très bon, Abbott est en cours de montage de son dossier, l'idéal serait de lancer l'opération en France avant leur autorisation »* (OBJ, 1999).

Le 23 avril, Abbott dépose au LNS des études complémentaires, réalisées par le Dr Leibowitch et le CTS de Toulouse. Le premier indique en conclusion :

> *« le test est fiable et reproductible [et que] rien n'empêche d'utiliser immédiatement ce test pour écarter les sangs dangereux. Un test de confirmation serait nécessaire seulement si l'on devait informer le donneur de son état » (ALM).*

À Toulouse, le Pr Ducos et le Dr Smilovici jugent que

> *« la practicabilité de cette trousse est tout à fait satisfaisante dans le cadre d'une activité de dépistage systématique[23] » (ALM).*

Le Dr Netter en informe le Dr Weisselberg, et précise *« il ne me paraît pas possible dans les circonstances actuelles de surseoir plus longtemps à cet enregistrement sans risquer un recours en conseil d'État »*. Il indique que sauf avis contraire, il envisage *« d'accorder à Pasteur un enregistrement immédiat et de surseoir pour Abbott jusqu'au 12 mai »* (in IGAS, 1991, Annexe 14).

Des pressions croissantes d'Abbott et des responsables du réseau transfusionnel

Du 23 au 25 avril, le *Quotidien du médecin* publie un gros dossier intitulé *« Dépistage du*

---

22 note du 4 avril du Dr Weisselberg au Pr Roux. Ce dernier en reprend les termes exacts.

23 le test a été utilisé sur 39 hémophiles : 51,3% sont séropositifs.

SIDA : l'urgence ». Comme le précise une note en bas de page, il s'agit « *d'informations communiquées à l'initiative des laboratoires Abbott avec la collaboration du Quotidien du médecin* ».

Le Pr Fournel, du CTS de la Pitié-Salpetrière, juge nécessaire de dédramatiser le risque du SIDA (« *ce n'est pas le moindre des paradoxes qu'on accorde moins d'importance à une maladie comme l'hépatite post-transfusionelle qu'au SIDA, bien que le nombre de morts liées à l'hépatite soit bien supérieur au nombre de morts liées au SIDA* ») même si « *un des aspects positifs de la crainte qu'inspire le SIDA* » est de faire comprendre que toute transfusion comporte des risques, notamment infectieux.

> « *C'est ainsi que depuis longtemps déjà nous avions souligné les risques que comportaient les facteurs antihémophiliques et conseillé une utilisation moins anarchique et facile, mais en vain. Ce que nous n'avions pu obtenir, la crainte du SIDA l'a obtenu, elle a fortement contribué à diminuer la consommation de ces facteurs* »

En matière de prévention, il juge nécessaire l'éviction des donneurs à risque et « *attend avec impatience la commercialisation des tests de dépistage, tout en sachant qu'il ne s'agit pas là de panacées* ». La mise en œuvre des tests devra se faire de façon concertée et coordonnée entre tous les centres, notamment pour évaluer et standardiser les méthodes. Sous le titre « *Dépistage : on a déjà trop attendu* », un article rend compte d'un symposium organisé par Abbott au cours duquel le Pr Gallo a déclaré que le problème de la contamination par les transfusions a été sous-estimé, et que tous les centres de transfusion sanguine devraient être équipés rapidement de tests de dépistage Elisa, quelle que soit la compagnie qui les commercialise. Enfin, un article intitulé « *Situation en Europe : des chiffres qui parlent* » précise que depuis le dernier semestre, c'est en France que la progression est la plus vive, avec quatre nouveaux cas par semaine[24]. 3 des 4 cas européens de SIDA transfusionnel sont français.

Un papier du Dr Habibi rappelle que le risque de la transfusion sanguine est certes réel, notamment pour les hémophiles, mais « *très réduit* ». Il explique qu'une réflexion est en cours sur les problèmes créés par le dépistage, en particulier l'information et le suivi des donneurs/receveurs, la standardisation des différentes trousses de dépistage, et « *les problèmes liés aux produits issus de donneurs séropositifs [...] Il nous reste à définir le mode d'élimination ou d'utilisation des dons séropositifs. [...] La proposition des éventuelles priorités d'indication des produits "chauffés" chez les hémophiles durant les phases initiales de la production nationale de ces produits* », les études cliniques sur leur innocuité et leur efficacité, l'évaluation du coût [du chauffage] et enfin la proposition d'attitude médicale à

---

24 l'article comporte un courbe des cas français d'octobre 1983 à décembre 1984 dont le profil est exponentiel.

l'égard des receveurs séroconvertis sont parmi les autres sujets de préoccupation immédiate des spécialistes de la transfusion sanguine, qui rédigent actuellement un rapport destiné au ministère.

Le Dr Leibowitch, après avoir précisé que HTLV-III et LAV sont *« absolument identiques »*[25] s'emploie à revoir certaines *« idées reçues »* :

> *« Le SIDA n'est que la forme terminale, la mieux connue car la plus spectaculaire et grave, de l'infection au virus HTLV-III. Le SIDA ne peut davantage prétendre résumer cette dernière que la cirrhose ne représente l'évolution obligatoire de l'hépatite B. [...] 70% des homosexuels [suivis par le CDC] sont séropositifs, mais après 5 ans, 3% seulement ont fait un SIDA. En extrapolant, on peut estimer que moins d'un sujet contaminé sur 10 développe un SIDA ; peut-être d'ailleurs ce chiffre sera-t-il révisé à la hausse, car le délai d'incubation de la maladie est très long. Ainsi donc on peut dire que le SIDA est une conséquence rare, bien que spectaculaire et mortelle, de l'infection par le virus HTLV-III. »*

Au regard de la diversités des évolutions cliniques possibles, *« il est criminel d'affubler d'une étiquette de pré-SIDA un patient chez qui on a mis en évidence une infection HTLV-III et rien d'autre »*. Le test de dépistage lui apparaît comme une *« nécessité »* en matière transfusionnelle : *« on n'a pas le droit de prendre de tels risques avec la santé des gens que l'on est censé soigner »*. À propos de l'attitude à avoir à l'égard des donneurs,

> *« tout aurait été simple si l'on avait admis que ces tests de dépistage servaient essentiellement à rejeter les sangs contaminés. Si les positifs n'excèdent pas 1%, cela ne doit guère poser de problèmes à la transfusion sanguine. Un des problèmes vient du fait que l'on prétend que c'est un devoir vis à vis du donneur que de l'informer. [...] Une telle information représenterait une goutte d'eau pour la prévention et serait illusoire, car beaucoup de sujets à risque ne passent pas par les CTS. Par ailleurs, on ne sait pas quelle sera l'évolution et on n'a aucune thérapeutique valable, aucune surveillance utile à lui proposer ! On va seulement coller à ce donneur une étiquette infamante qui risque d'être fausse et de l'affoler pour rien ! » (24/04/85).*

Enfin, deux derniers articles exposent les similitudes entre le SIDA et les hépatites et la stratégie de prévention du CTS de Toulouse. Le Pr Trépo explique que le développement du SIDA ressemble à celui de l'hépatite :

> *« [l'hépatite] existait depuis longtemps avant que l'on s'en aperçoive de façon flagrante, et sa virulence s'est progressivement amplifiée. De ce point de vue*

---

25 Le Dr Leibowitch a d'abord travaillé avec l'équipe française, puis s'est rapproché du Pr Gallo, avec lequel il collabore depuis fin 1983. Il *« déplore la querelle Gallo-Montagnier : il est certain que c'est le premier qui a eu l'idée de génie de nous mettre sur la piste des rétrovirus. Mais il est vrai que c'est l'équipe de Montagnier qui a isolé le premier HTLV-III, qu'ils ont appelé LAV »*.

l'hépatite a valeur de modèle pour le SIDA, car tous les hémophiles risquent d'être contaminés par le SIDA à cause des transfusions sanguines [...] Si l'hépatite ne s'était pas déjà installée en Europe depuis 1877, on la verrait aujourd'hui se développer de la même façon, c'est à dire en atteignant d'abord les homosexuels et les hémophiles. D'autre part, la plupart des malades atteints du SIDA ont déjà présenté une hépatite [...] L'évolution clinique est superposable : il s'agit d'infections souvent asymptomatiques, présentant une évolution longue et précédant une phase de décompensation. »

Le Dr Smilovici indique que la fréquence des hépatites post-transfusionnelles est de l'ordre de 7% à 12% selon les statistiques, et que pour les réduire, le CTS de Toulouse dépiste l'anti-HBc depuis 1979 et dose les enzymes hépatiques depuis 1982. 95% des malades du SIDA, 90% des toxicomanes et 70% des homosexuels à partenaires multiples ayant des anti-HBc, le dépistage de l'anti-HBc *« permet d'éviter près de 95% d'unités risquant de transmettre le SIDA »*. Enfin, un encart consacré aux laboratoires Abbott, *« numéro 1 mondial du diagnostic »*, rappelle qu'ils emploient 500 personnes en France et qu'ils versent des royalties à plusieurs sociétés françaises, dont Sanofi : 100 millions leur ont été reversés en 1984.

Rendant compte d'une conférence de presse de chercheurs de l'équipe française de retour d'Atlanta, le *Quotidien du médecin* signale que l'Australie, les États-Unis et l'Allemagne sont en train d'appliquer le dépistage systématique des flacons de sang (24/04/85).

Le 25 avril, le Dr Fournel demande à la direction de l'Assistance Publique l'autorisation d'utiliser le test Abbott, que cette société lui propose gratuitement dans le cadre d'une expertise du test :

« Notre secteur de collecte étant dans une zone de Paris particulièrement exposée (Châtelet, Beaubourg, Les Halles) vous imaginez aisément que nous sommes désireux d'effectuer au plus tôt ce dépistage. Cette offre nous permettrait [... ?...] d'éviter la contamination inévitable d'un certain nombre de receveurs. Je souhaite donc que vous autorisiez, et cela de manière urgente, vos services à établir une demande officielle d'expertise du test » (in Seytre, 1993).

Le directeur de l'AP-HP lui répondra le 14 mai qu'il souhaite *« saisir le secrétariat d'État à la santé de cette question avant de prendre une décision qui serait de nature à engager l'avenir sur la nature des tests et les modalités de dépistage » (OBJ, 1999).*

Les membres du groupe de travail de la SNTS se consacrant aux tests de dépistage se réunissent le 25 avril ; selon le compte-rendu :

« [...] Le groupe a organisé une étude visant à évaluer les performances des différents [tests Elisa] mis au point pour ce dépistage. Cette évaluation devrait être terminée fin mai, mais le résultat de celle-ci n'est pas nécessaire au LNS pour l'enregistrement des dossiers pour la commercialisation des réactifs. Cette libération des trousses sur le marché devrait intervenir avant le 15 mai [...]» (Compte-rendu daté du 30 avril, in OBJ, 1999).

Le 26 avril, le Pr Ducos en appelle au secrétaire d'État à la santé :

« Je suis très gravement préoccupé par le problème de l'élimination du don du sang des sujets susceptibles de transmettre l'agent causal du SIDA. Cette préoccupation, qui était jusqu'à maintenant d'ordre scientifique et moral, n'est plus que d'ordre moral puisque désormais nous avons les moyens biologiques de faire ce dépistage Je ne me sens plus le droit, compte-tenu de mes fonctions, de rester silencieux comme je l'ai fait jusqu'à présent vis à vis de mes collègues, sur ce que je considère comme un devoir impérieux. Malheureusement les frais financiers entraînés par une telle recherche sont tels que ni le budget des ETS ni la trésorerie déficitaire de ces établissements ne sont en mesure de les supporter. Il est donc extrêmement urgent de prendre en ce domaine des décisions positives. Cette urgence est aggravée par le fait que la presse médicale publie de façon répétée des articles très documentés, exposant clairement que maintenant il n'y a plus aucune raison de différer l'application de ces mesures. La presse et les agences d'information m'ont téléphoné à plusieurs reprises pour savoir quand les ETS commencerait un tel dépistage. Je n'ai plus maintenant aucun argument à leur exposer pour ce retard, sinon l'argument financier. J'ai beaucoup de mal à le faire admettre compte tenu des résultats que nous avons actuellement et qui sont connus de tout le monde »

Il demande au secrétaire d'État d'organiser rapidement une réunion à ce propos, sans attendre la prochaine CCTS qui doit se tenir le 20 juin (ALM).

La position de Diagnostics Pasteur

Le 26 avril, Jean Weber s'adresse à François Gros, conseiller technique chargé des affaires scientifiques à Matignon :

« Abbott est remarquablement bien introduit dans les centres de transfusion, alors que la clientèle traditionnelle de Pasteur est autre. Par ailleurs Abbott, dont la dimension est sans commune mesure avec celle de DP, met en œuvre des méthodes de commercialisation et une politique de relations publiques interdites à DP. Dans ces conditions un agrément rapide des deux tests en France serait particulièrement dangereux pour les intérêts nationaux dans leur ensemble. Abbott pousserait par des campagnes d'opinion à la généralisation du test. Pasteur est opposé à la généralisation dans l'immédiat et n'emploiera jamais de telles méthodes.

L'introduction d'Abbott dans les centres de transfusion lui permettrait d'enlever de l'ordre de 80% du marché français, chassant ainsi le producteur national de son marché domestique et lui faisant perdre une référence indispensable à l'exportation [...] DP propose qu'une politique d'ensemble ferme et déterminée soit mise en place d'urgence. On peut rappeler que pour le vaccin hépatite, une telle politique a permis d'approvisionner le marché français dans les meilleures conditions de prix, de limiter la consommation de produits et les dépenses sociales tout en donnant au producteur national la chance dont il a pleinement bénéficié à l'exportation.

Une politique similaire peut être mise en place pour le test SIDA. Il conviendrait que les CTS soient entraînés par les pouvoirs publics à négocier avec DP un contrat cadre d'approvisionnement arrêtant pour l'ensemble de la transfusion le prix et les conditions d'approvisionnement pour la période à venir. Les contrats commerciaux

seraient ensuite passés entre chacun des centres et DP par référence au contrat cadre. Les éventuelles modifications du prix du sang n'interviendraient qu'au bénéfice des centres se fournissant dans les conditions du contrat-cadre.

Il est évident qu'une telle proposition implique des négociations très lourdes et des prises de position difficiles de la part de tous les intervenants. L'enjeu est cependant à la mesure des difficultés. » (transc. in OBJ, 1999).

Au Dr Netter, qui a annoncé au Dr Weisselberg son intention d'enregistrer immédiatement le test Pasteur, J Weber a demandé un nouveau délai :

«J'ai parlé ce matin avec M. Weisselberg qui m'a dit que vous vous étiez entretenu de notre problème hier. Je reste bien sûr sur notre idée qu'il faut attendre encore quelques temps pour parvenir à une convention cadre globale avec la transfusion sanguine. Une autorisation dans des délais rapides provoquerait les plus graves désordres » (OBJ, 1999).

Quel sera l'impact sanitaire d'un dépistage généralisé ?

À la DGS, le Dr Brunet rédige un projet de note au Dr Weisselberg sur le problème du dépistage et examine, conformément à sa demande, deux hypothèses.

« La plupart des pays dans lesquels se développent des foyers de SIDA ont vu apparaître des cas liés à la transfusion sanguine. Ceux ci représentent selon l'origine géographique de 1% à 4% du total des cas. La mise au point de tests sérologiques pose le problème du dépistage systématique des donneurs de sang. À l'heure actuelle, l'opportunité de ce dépistage est appréciée différemment suivant les pays :

- *les USA, l'Australie, l'Allemagne de l'Ouest se sont prononcés pour la mise en route immédiate de ce dépistage*
- *la plupart des pays de l'Europe de l'Ouest ont différé cette décision et ont engagé des études sur la prévalence de l'infection chez leurs donneurs, sur la fiabilité des tests proposés, et des discussions sur les mesures d'accompagnement nécessaires.*
- *le Danemark a pour l'instant opté pour des stratégies alternatives, affectant les ressources disponibles à des programmes d'éducation sanitaire. Cette position est facilitée par l'absence de pression économique et politique importante dans ce pays (l'industrie nationale n'est pas concernée et aucun cas de SIDA post-transfusionnel n'a été rapporté jusqu'ici au Danemark).*

A la suite de la réunion d'Atlanta, l'OMS a décidé de recommander le dépistage systématique.

Quelles sont les stratégies envisageables ?

1ère hypothèse : non généralisation du dépistage.

Cette attitude, prise par le Danemark, repose sur l'argumentaire suivant :

- *aux USA, pays où les cas post-transfusionnels sont les plus nombreux,*

l'augmentation de ces cas est parallèle à l'augmentation du total ; en d'autres termes, le pourcentage de cas demeure constant, et très faible (de l'ordre de 1%) ;

- *le véritable problème se situe en amont de la transfusion, dans l'augmentation de la population infectée par le virus ;*
- *il faut donc s'attaquer prioritairement à la diffusion du virus dans les groupes où cette diffusion est massive et rapide ;*
- *les ressources financières, limitées, doivent être attribuées en priorité à des programmes destinés à ralentir cette progression. Brièvement il s'agit de programmes d'éducation sanitaire visant les comportements [à risque], d'amélioration de la qualité des produits les plus dangereux : chauffage des produits antihémophiliques, de sélection volontaire des donneurs de sang afin d'exclure ceux d'entre eux qui appartiennent aux groupes à risque.*

2ème hypothèse : généralisation du dépistage.

Les CTS sont tenus de fournir des produits présentant une sécurité maximale. Seul le dépistage direct au niveau du donneur est susceptible de garantir cette sécurité, qui ne sera de toute façon pas absolue. Encore faut-il :

- *que le test sérologique puisse être considéré comme indiquant avec une grande probabilité que le donneur est potentiellement contagieux ;*
- *que la fiabilité du test soit satisfaisante.*

La réponse peut être considérée comme positive dans les deux cas :

- *on peut cultiver le virus LAV à partir des cellules de personnes ayant une sérologie positive dans plus de 90% des cas. La contagiosité d'un donneur infecté est élevée et de longue durée (voir les enquêtes ci-jointes de Necker et Cochin) ;*
- *les résultats de l'évaluation des tests produits par les 6 compagnies en compétition montrent des taux de sensibilité et de spécificité variant de 96 à plus de 99%.*

La mise en place de ce dépistage pose un certain nombre de problèmes concernant les mesures d'accompagnement :

- *le dépistage doit être accessible ailleurs que dans les centres de transfusion afin d'éviter un afflux de donneurs à risques ;*
- *la conduite à tenir vis à vis des donneurs doit être définie (quelle information donner, à qui, comment, quel suivi médical et quels conseils doivent leur être prodigués ?)*
- *comment confirmer les résultats positifs (avec quel test de référence, dans quels laboratoires) ?*
- *quel est le surcoût de ce dépistage, comment affecte-t-il le prix des produits sanguins ?*

Sur toutes ces questions le groupe de travail de la CCTS donnera des réponses courant mai. [Il organise aussi une étude des différents tests et constitue un panel de référence].

Stratégie industrielle.

Le LNS a demandé à Abbott de procéder à une étude de son test sur le territoire français. Les résultats devraient être connus rapidement. Cette attitude a conduit à retarder jusqu'ici de deux mois l'enregistrement de ce réactif, et a donné à Pasteur Production le temps de rattraper son retard. Cet enregistrement, de même que celui du réactif Pasteur, ne pourra être différé très longtemps (fin avril d'après M. Leblanc).

La proposition de M. Weber d'un accord contractuel global entre Diagnostic Pasteur, les CTS et les pouvoirs publics semble irréaliste :

- *les CTS ont une totale autonomie financière ;*
- *il n'est pas certain que la production de Pasteur puisse couvrir la totalité des besoins nationaux ;*
- *cet accord serait contraire aux accords européens.*

Cependant rien n'empêche DP de signer des contrats avec les principaux organismes transfusionnels (CNTS, AP) Ceci suppose que non seulement la qualité du produit (qui semble très bonne) mais aussi la politique commerciale de la firme soit compétitive.

Conclusion :

Il est tout à fait possible que l'hypothèse de la non généralisation soit moins coûteuse et aussi efficace que la généralisation du dépistage dans les banques de sang. Cela est malheureusement inévaluable à court terme et la survenue de nouveaux cas transfusionnels, certaine quelle que soit la stratégie développée, sera difficile à assumer si le dépistage n'est pas réalisé.

Il est clair que, y compris pour la transfusion sanguine, le danger du SIDA est lié à l'accroissement de la dissémination du virus dans la population, et que le dépistage des donneurs de sang ne peut jouer qu'un rôle négligeable dans la réduction de cette diffusion, le mode de contamination essentiel étant vénérien.

Ce dépistage systématique n'a de sens, au plan général, que s'il s'intègre dans un programme global associant les actions complémentaires sur l'éducation sanitaire dans les groupes à risques, l'information générale des donneurs de sang, la modification des méthodes de préparation des facteurs antihémophiliques.

Sur les deux derniers points, un travail important a déjà été réalisé. Le facteur VIII chauffé sera bientôt produit en France. La campagne d'information des donneurs devra être réactivée périodiquement.

Sur le premier point, l'action est restée embryonnaire. Son développement devrait impliquer une participation active des pouvoirs publics par l'intermédiaire du CFES, des centres de désintoxication ou de traitement des toxicomanes, des dis-

pensaires anti-vénériens et par l'aide aux associations qui ont commencé ce travail d'information » (ALM).

Réagissant à ce projet le 2 mai, Mme Pierre note :

« [aux arguments en faveur du non dépistage on pourrait ajouter les résultats d'une nouvelle étude] réalisée en liaison avec le CTS de Reims et dont les conclusions tempèrent les résultats de l'enquête de Cochin [qui faisait apparaître une fréquence de 0,5% de donneurs séropositifs]. L'enquête de Reims n'a trouvé aucun donneur séropositif avec un recul de 3 mois à raison de 80 poches de sang testées chaque jour. »

Quant à la stratégie industrielle, Mme Pierre juge elle aussi irréaliste un accord global Pasteur-ETS, et suggère qu'une subvention permette à Diagnostic Pasteurs de s'aligner sur le prix de la concurrence, au moins la première année (ALM).

Le 30 avril J Weber écrit à C. Weisselberg :

« La situation devient de plus en plus difficile. J'ai parlé ce matin longuement avec le Dr Leblanc, au LNS, qui s'apprêtait à autoriser notre test aujourd'hui. Je lui ai demandé de différer, mais une prise de position du ministère est indispensable. Comment pouvons nous mobiliser les efforts sur la question ? » (in Nouvel Observateur, 25/02/99).

L'intervention du premier ministre

Ce même 30 avril, J. Biot informe le premier ministre Laurent Fabius de la situation.

« Le test de dépistage du SIDA mis au point par Pasteur est désormais opérationnel. Son succès industriel et commercial dépendra entièrement de l'ampleur et du calendrier du programme de détection systématique à décider par les autorités françaises de santé. [Trois scénarios sont envisageables] :

- *[pas de mise en place d'un programme de détection systématique : cela conduit à des] économies à court terme pour la sécurité sociale [et à un] avenir médiocre pour le produit Pasteur, privé de marché intérieur ;*
- *[mise en place d'un tel programme : le coût en sera d'environ 200-400 MF.[26]] Les conséquences industrielles en seront très différentes selon que l'opération est lancée de façon coordonnée ou dans le désordre :*
  - *si le programme est lancé délibérément et bien coordonné (gestion astucieuse du calendrier d'autorisation et guidage des appels d'offre des centres de transfusion), Pasteur peut prendre une très large fraction du marché national, et grâce à cette référence, rebondir à l'export.*
  - *si le programme est lancé tardivement, sous la pression des évènements, le marché profitera essentiellement aux concurrents américains et on cumu-*

---

26 de 50 à 100 F pièce, dont 20 F pour le test proprement dit

lera les inconvénients : coût pour la sécurité sociale et sortie de devises. »

En résumé : si l'on est sûr de ne jamais imposer de test systématique, tant pis pour Pasteur et tant mieux pour la sécurité sociale ; si l'on est pas sûr de résister, mieux vaut se décider le plus vite possible et organiser les marchés entre Pasteur et les CTS. Je pense pour ma part, compte tenu de l'intérêt des médias pour l'infection incriminée, que l'on ne résistera pas à la pression en faveur d'un dépistage systématique » (ALM).

L. Schweitzer, directeur de cabinet du premier ministre, lui transmet cette note en indiquant :

« 1/ Le choix me paraît incontestable, mais

2/ Je suis convaincu qu'il ne faut pas dépenser 200 à 400 millions par an sur ce sujet (imagine-t-on le coût de la vie sauvée par ce biais ?) ».

L. Fabius répond :

« J'y suis favorable. Je l'annoncerai peut-être dans 10 jours. Préparer discrètement les choses en ce sens, en laissant la décision ouverte ». (CICJR, 1998)

De son côté, F. Gros transmet au secrétaire d'État à la Santé la note de J Weber, en lui indiquant que *« si des dispositions claires n'étaient pas arrêtées, Diagnostics Pasteur se trouverait en difficulté »* en France et à l'exportation. Il lui demande de donner des instructions pour le suivi de ce dossier, et indique qu'il est prêt à tenir une réunion interministérielle sur le sujet (ALM).

Le 2 mai, Mme Pierre signale au Pr Roux que le LNS est prêt à délivrer l'attestation pour le test Pasteur et attend seulement le feu vert du Dr Weisselberg, le test Abbott devant être enregistré 15 jours plus tard. Le prix de ce dernier est de 15 F, voire de 11 F. Pasteur propose le sien à 23 F. Une subvention à Pasteur permettrait de rééquilibrer la situation. (ALM).

Une « période désagréable pour les receveurs »

Le 3 mai, dans Paris-Match, Jean Cau rapporte certaines déclarations inquiétantes entendues à Atlanta et par la suite : un, voire deux millions d'Américains auraient été touchés par le virus du Sida, cette *« nouvelle épidémie »*, selon le Pr Montagnier[27]. Cette maladie a donné lieu à une virile compétition franco américaine.

« Pour l'heure, l'enjeu formidable porte sur le dépistage sanguin qui s'il était réalisé, freinerait considérablement la contamination [...] Lorsqu'on sait que les

---

27 Jean Cau écrit : *« Le SIDA. Le virus qui tue. Importé de Haïti, du Zaïre, et d'autres pays d'Afrique australe ? On ne sait trop. Et qui s'est répandu comment, aux États-Unis et en Europe ? Ça, on le sait fort bien : par la libération des mœurs sexuelle, les excès boulimiques de l'homosexualité ("vrai que sont en cause, nous déclare le Pr Montagnier, les excès homosexuels ou de la promiscuité sexuelle : le nombre de partenaires, parfois des centaines par an et souvent de hasard, leur mobilité [...] et la bisexualité qui fait circuler le virus"), la toxicomanie, voire la salive, les transfusions sanguines enfin. ».*

transfusions sanguines de donneurs infectés arrivent en seconde position de risques de transmission, on mesure l'importance des tests ».

Ceux-ci sont disponibles, mais le ministère n'a pas encore décidé sa généralisation. En particulier, que dire au donneur séropositif ? Si le Dr Leibowitch pense qu'il est inutile de « *bouleverser la vie de quelqu'un et de le faire vivre avec cette épée de Damoclès, probablement pour rien* », le Dr Gluckmann juge qu'il faut informer « *une femme qui peut vouloir un enfant et risque de lui transmettre le virus* ». On trouve des anticorps chez 0,3% des donneurs, et, pour l'instant, seule l'autoexclusion des donneurs à risques protège les receveurs.

> « *Mais si [le donneur] ment ? S'il s'agit d'une femme contaminée ? Eh bien ! Hochons la tête, c'est ennuyeux. "Pour moi, si j'avais à subir une opération qui n'ait aucun caractère d'urgence, j'attendrais trois mois" dit le Dr Pinon. Trois mois constituent le laps de temps, assure-t-il, au terme duquel les tests seront systématiquement appliqués. Mais question au Pr Montagnier : "Le test est commercialisé aux États-Unis et non en France ?". Réponse : "Oui, les Américains ont une petite longueur d'avance sur nous, mais nous sommes les uns et les autres sur la ligne d'arrivée. Disons que c'est une période désagréable pour les receveurs. Reste que dans les années à venir, il est certain que le Sida par transfusion n'existera plus en tant qu'épidémie. Je suis confiant".* »

Le 6 mai, le Dr Netter transmet au Dr Weisselberg copie d'une relance d'Abbott et conclut « *Il semble que nous ne puissions différer plus longtemps la délivrance* » (OBJ, 1999).

La réunion interministérielle du 9 mai

Le 9 mai se tient une réunion interministérielle, présidée par F. Gros, consacrée aux « *modalités d'établissement d'un test de détection du SIDA* ». Le Dr Weisselberg représente le secrétariat d'État à la santé.

F. Gros expose que l'existence de tests de dépistage rend désormais possible la détection des plasmas à risque lors du don. Plusieurs problèmes sont à examiner. Du point de vie de la santé publique,

> « *[il faut] savoir s'il faut ou non généraliser ce test à tous les dons : [...] cela aurait pour avantage de faire disparaître les cas de SIDA post-transfusionnel et donc de maintenir la qualité du sang collecté en France* ».

Il faut ensuite « *s'interroger sur une éventuelle prise en charge de ce test par l'assurance maladie* », le coût se situant entre 200 et 400 MF.

> « *L'enjeu industriel n'est pas non plus sans importance. [...] Il semble que la firme Abbott ait déjà prospecté le marché national et réalisé une promotion intensive de son produit auprès des ETS. Il faut ajouter que le test américain dispose à l'heure actuelle d'un atout considérable : son prix est deux fois moins élevé que celui du produit français. [Lorsque les tests seront autorisés] le marché français*

sera déjà en grande partie capturé par le test américain. Là aussi, une décision s'impose si l'on veut préserver l'avenir du produit français. L'idée qui a été avancée est celle de la signature d'une convention entre Diagnostics Pasteur et les ETS.

Le secrétariat d'État à la Santé estime qu'il n'est pas prouvé que la généralisation du dépistage soit une mesure positive en terme de santé publique[28] *:*

1. *Les cas de SIDA post-transfusionnels sont somme toute assez rares*[29]*. Ils sont en tous cas bien moins nombreux que les cas d'hépatite post-transfusionnelle, et pourtant il n'existe aucun test systématique pour l'hépatite. La généralisation d'un test de dépistage de l'hépatite serait donc beaucoup plus intéressante en terme de santé publique. En tout état de cause, si l'on devait généraliser le test de dépistage du SIDA, il faudrait faire la même chose pour l'hépatite.*
2. *La généralisation du test n'aura aucun effet de freinage de la maladie puisque seulement quelques cas seront évités. En revanche, on va susciter l'inquiétude de beaucoup de personnes qui vont se retrouver séro-positives, sans pour autant courir le risque d'une évolution pathologique. Une étude récente démontre en effet que sur 4 millions de dons, on trouverait entre 2 000 et 10 000 personnes séropositives. Au moins 80% des personnes séropositives ne seront pas atteintes par la maladie, mais elles vont poser des questions auxquelles on n'aura pas de réponse et demander des examens complémentaires.*

Le secrétariat d'État à la santé ajoute que même si la généralisation ne se justifie pas pour des raisons de santé publique, elle paraît difficile à éviter. D'une part, l'opinion est alarmée et la pression des médias est considérable. D'autre part, la décision a été prise dans quelques grands pays étrangers, et les CTS sont déontologiquement tenus d'apporter aux produits qu'ils diffusent la qualité maximum. Autant de raisons qui expliquent qu'il sera peut-être nécessaire de procéder à terme à la généralisation du test. À ce moment là, si l'on n'a pas pris la précaution de réserver le marché des CTS au test Pasteur [Abbott prendra le marché, et Pasteur, sans position forte en France, n'aura pas non plus de marché international]. Une décision s'impose rapidement [le LNS ne pensant pas pouvoir retenir le dossier Abbott après le 13 mai sans risque de contentieux] ».

---

28 La position du secrétariat d'État est exprimée dans une note du 9 mai du Dr Weisselberg au secrétaire d'État, reprenant la note de fin avril du Dr Brunet, mais ajoutant à propos du dépistage *« En résumé, d'un point de vue sanitaire, le dépistage a plus d'inconvénients que d'avantages. S'il peut, peut-être, éviter quelques cas de SIDA post-transfusionnels, il ne freinera en rien la diffusion de la maladie dans la population. En revanche, les conséquences induites chez les sujets séropositifs risquent d'être graves. Cependant, quelle que soit la valeur des arguments s'opposant à un dépistage généralisé, il existe un risque politique à ne pas le mettre en œuvre. "Dans les suites d'un accident de patinette, un enfant de 6 ans est atteint du SIDA après une transfusion sanguine. France Soir titre : Mort pour 20 francs". Il convient donc d'élaborer une stratégie de généralisation du test qui préserverait, au cas où une telle décision serait prise, les intérêts de l'industrie nationale ». (ALM)*

29 Les notes manuscrites des participants mentionnent 4 cas de SIDA post-transfusionnels sur 300 cas en France (1% des cas de SIDA aux États-Unis) et *« plusieurs dizaines de cas d'hépatite virale »* (OBJ, 1999)

Le Dr Weisselberg précise que le comité d'éthique a jugé que le donneur séropositif doit être informé de son état, et qu'il doit être conseillé sur sa vie relationnelle. Il faudrait donc prévoir des mesures d'accompagnement préconisant l'attitude et le langage du médecin avec le patient.

Le ministère des affaires sociales est opposé à la prise en charge du dépistage, en raison de son coût (200 MF à raison de 50 F le test, ce coût ne prenant pas en compte toutes les dépenses induites[30]). Cette position est partagée par le ministère des finances, qui demande un chiffrage plus précis.

> *« Le cabinet du premier ministre demande :*
>
> 1. *que le dossier d'enregistrement du test Abbott soit encore retenu quelques temps au LNS :*
> 2. *que chaque ministère présent lui fasse parvenir d'urgence son point de vue détaillé sur les différents scénarios qui ont été évoqués. »* (in IGAS, 1991, Annexe 17)[31]

Rendant compte le 13 mai de cette réunion à L. Fabius, F. Gros lui signale la pression en faveur du dépistage :

> *« L'opinion publique finira par exiger les garanties maximum quant à la qualité du sang transfusé. Cela d'autant plus qu'elle commence à être informée des dispositions prises dans certains pays et de la pression exercée par les producteurs [...] Le comité d'éthique va recommander le dépistage. »*

Il juge qu'il est difficile de ne rien faire :

> *« Les CTS étant autonomes peuvent contracter les arrangements qu'ils souhaitent. Certains seront tentés de "jouer la sécurité". D'autres suivront... »*

Mais la généralisation du dépistage présente des *« inconvénients sérieux »* : son coût, et l'insécurité psychique grave pour le donneur séropositif :

> *« un grand nombre de séropositifs ont des anticorps mais pas la maladie. Les informer les place eux et leur entourage en condition d'insécurité psychique grave. Pourtant le comité d'éthique est d'avis de les informer ».*[32]

Le dépistage aurait pour avantage de *« promouvoir un réactif français qui semble excellent en le rendant compétitif à l'exportation »* et de *« sécuriser l'opinion publique française à l'acte transfusionnel »*. Il propose soit a minima d'inciter les CTS à se fournir chez Pasteur, *« soit de se préparer à adopter une mesure de généralisation »* après avoir vérifié que Pasteur pour-

---

30 consultations et examens complémentaires, *« dépressions nerveuses »*, etc.

31 Le compte rendu de cette réunion est rédigé le 17 mai et diffusé le 22 mai.

32 L. Schweitzer porte en note : *« Je suis pour ma part en total désaccord avec le comité d'éthique. Ne créons pas de panique injustifiée (cf. note) et inutile (il n'y a rien à faire) ».*

ra répondre *« dans un bref délai à une demande nationale importante (actuellement DP ne semble être à même que de couvrir 25% de celle-ci) »* avec des tarifs plus compétitifs ; il indique que le Dr Weisselberg examine *« à titre tout à fait officieux »* ces points avec J. Weber et la DGS (ALM).

Le traitement des hémophiles : quelles modalités en attendant le dépistage systématique et le chauffage des concentrés?

Fin mars, le *Quotidien du médecin* signale qu'en Allemagne, le SIDA connaît une *« progression alarmante [...] Les hémophiles sont particulièrement exposés, les facteurs antihémophiliques utilisés en RFA provenant presque tous des USA »*. Un dépistage effectué sur 10 000 sérums montre que 30% des toxicomanes, 36% des homosexuels et 60% des hémophiles ont des anticorps contre le LAV (14/3/85). En Grande Bretagne, la crainte du SIDA risque de créer une pénurie de sang : une campagne d'information vise à exclure les donneurs à risque ; certains donneurs, craignant une contagion, refusent désormais de donner. Un responsable de CTS juge que *« si cela continue, la crainte du SIDA risque de faire beaucoup plus de victimes que le SIDA lui même »* (25/3/85).

Au CNTS, une réunion examine le 26 mars la stratégie à adopter en matière de chauffage :

> *« Pour le facteur VIII, les éléments de difficulté sont [...] l'absence de stock et l'incertitude sur l'efficacité de l'inactivation du LAV. La stratégie actuelle serait de préparer des lots pour des essais cliniques [...], de mettre en place un essai clinique si possible en comparaison avec un hypothétique produit chauffé de Lille par l'intermédiaire du groupe d'experts et d'attendre pour le lancement du produit les résultats de l'essai clinique et la décision du ministère de revaloriser le prix de cession en fonction des pertes de rendement » (ALM).*

Les CTS de Bordeaux et de Strasbourg prennent contact avec Baxter-Travenol (Hyland) pour bénéficier de sa technique de chauffage. Des essais sont menés dans les installations de Travenol en Belgique avec des concentrés de Strasbourg (IGAS préparatoire, 1991).

Entre le 21 mars et le 18 avril, la société Immuno vend au CNTS 430 000 unités de concentrés de facteur VIII non chauffé (OBJ, 1999, p. 351).

Des pools français statistiquement contaminés

Le 5 avril, le Dr Allain transmet aux membres du sous-groupe qu'il anime au sein du groupe de travail de la SNTS réuni par le Dr Habibi une première synthèse de leurs positions[33]. Ce compte rendu note en introduction que le LAV/HTLV-III n'est pas le seul virus touchant la transfusion ; cependant :

---

33 le sous-groupe est composé des Drs Huart (Lille), Chataing (Lyon), Cazenave (Strasbourg) et Bidet (Angers), de JC Gluckmann et de F. Barré-Sinoussi, et de G. Toussaint (DGS)

« en matière d'inactivation virale, la prépondérance actuelle du SIDA est reconnue, ainsi que les pressions politiques, médiatiques et liées aux associations de receveurs de produits sanguins ».

S'agissant des risques que présente le plasma matière première, le sous-groupe estime que *« les faux négatifs n'apparaissent pas comme un problème majeur ».*

- *« Contamination des pools de plasma destinés au fractionnement :*

  Les résultats partiels concernant l'incidence de l'anti-LAV parmi les donneurs français (0,5-1%) permettent d'affirmer la contamination statistique de tout pool de plasma d'au moins 500 donneurs[34]*. [Si les plasmas proviennent de donneurs non testés pour l'anti-LAV], les grands pools sont statistiquement contaminés et les produits bénéficieront d'une procédure d'inactivation virale. [Si les donneurs ont été testés] le risque est potentiellement moindre mais n'offre pas une sécurité dispensant d'une inactivation virale.*

- *Conduite à tenir devant un pool de plasma et les produits qui en dérivent contenant le plasma d'un donneur anti-LAV+ et/ou présentant des signes cliniques de SIDA :*

  [...] Les immunoglobulines préparées par d'autres méthodes que le fractionnement à l'alcool sont considérées comme contaminantes de même que les autres dérivés du fractionnement (fractions coagulantes) et doivent être rappelées par le producteur immédiatement. Ces produits pourraient être réhabilités s'ils bénéficiaient d'une procédure d'inactivation virale efficace.

  On note les difficultés techniques et le peu d'efficacité de la détection du LAV dans les produits finis. En matière de traitement des sujets déficients en fibrinogène et en facteur VIII, on insiste sur la sécurité que représente le cryo-congelé unitaire ou en petit pool tant vis à vis du LAV que des virus non-A non-B»

S'agissant de l'inactivation virale, le sous-groupe a défini les moyens d'évaluation de ces procédés, et dressé un panorama des techniques utilisées par les producteurs de facteur VIII sur le marché international[35].

« [En France] actuellement deux centres possèdent une technologie d'inactivation virale sur les produits lyophilisés : sur le cryoprécipité, le concentré de facteur VIII et le PPSB sur l'un, sur le concentré de facteur VIII pour l'autre. Ces produits sont en cours de validation d'efficacité sur des modèles viraux et/ou le LAV

---

34 À cette date, le CNTS utilise des pools de 1 000 litres de plasma, soit 4 000 à 5 000 donneurs pour le facteur VIII (concentrés et cryolyophilisés) et de 400 à 450 litres, soit 1 600 à 1 800 donneurs pour le PPSB. À Lille, la taille des pools est de 600 à 1 000 litres [soit 2 400 à 4 000 donneurs] pour le concentré de facteur VIII et le PPSB, et de 25 donneurs pour le cryolyophilisé (OBJ, 1999, p. 262)

35 température de 68°C appliquée sur le produit fini lyophilisé pendant 72 heures ; température de 60°C sur le produit fini lyophilisé pendant 72 heures, 30 heures, 20 heures ; 60°C sur le plasma avant lyophilisation pendant 10 heures.

[...] Un concentré de facteur IX français sera mis en essai clinique chez des hémophiles [...] au cours du mois d'avril 1985. Deux concentrés de facteur VIII seront disponibles pour essais cliniques avant la fin juin 1985. Un centre envisage simultanément à l'essai clinique la distribution du facteur VIII à infectivité virale diminué, un autre centre envisage d'opérer de même pour le concentré de facteur IX.

[Sur le plan financier] une question reste à régler : si deux produits similaires sont soumis à deux technologies d'inactivation virale efficaces mais différentes occasionnant des pertes de rendement de 20% et 30% respectivement, le prix de cession sera-t-il unique ou différent et si unique sur quelle base sera-t-il déterminé ? »

Le groupe étudie aussi selon quelles modalités les études cliniques des produits chauffés devront être effectuées[36]. Elles seront confiées aux experts du nouveau Comité national de l'hémophilie (ALM).

Au CNTS, le directeur bio-industriel indique, dans une note du 7 mai :

« l'hypothèse d'une distribution simultanée de produits chauffés et de produits supposés contaminants a été abandonnée. Toute la stratégie repose sur un basculement à 100%, à une date donnée, de la totalité de la distribution, et donc de la fabrication, en produits chauffés. Ceci suppose naturellement que le stock de produits "contaminants" soit distribué dans sa totalité avant de proposer les produits chauffés de substitution ».

S'agissant du facteur VIII, une rupture de stock de 4 semaines est prévisible, et pourrait être gérée par une

« importation décidée en semaine 26 pour couvrir les besoins de S27 et S28, distribution à partir de la semaine 28 de produits CNTS chauffés, épaulés par les importations de produits chauffés [...] Ceci aurait les avantages suivants : annonce par le CNTS de la distribution de produits chauffés dès la semaine 27 (mois de juillet important pour les hémophiles), [paiement des importations sur l'exercice 1986], quasi simultanéité PPSB/facteur VIII. Cryoprécipité : tentative de ventes à l'export ou sur le marché français (avec rabais) afin de diminuer le plus rapidement possible le stock de produits non chauffés » (reproduction in Casteret, 1992, Annexe 6).

Le 9 mai, le Dr Garretta informe la DGS et le LNS de la *« stratégie d'urgence »* mise en œuvre par le CNTS pour faire face au risque de contamination des hémophiles par le SIDA. In-

---

36 Les produits envisagés pour les groupes contrôle sont *« un autre produit chauffé, un produit préparé à partir de plasma anti-LAV négatif, un produit préparé à partir de plasma provenant d'une région de très faible incidence du marqueur LAV, du cryocongelé de donneurs anti-LAV négatif »*. Le comité national d'éthique sera saisi.

diquant que la fréquence des anti-LAV est d'environ 50% chez les hémophiles français, il précise :

> *« [On peut estimer] la progression annuelle de la contamination à 10-20%, et qu'environ 10% de ces sujets développeront dans les 5 ans un SIDA fatal. De plus il est établi que les contacts hétérosexuels des sujets [séropositifs] sont susceptibles de transmettre le virus avec une fréquence de 5 à 10% par an, avec la même probabilité de développer un SIDA fatal. Conscients que 3 mois de retard signifient à terme la mort de 5 à 10 hémophiles et d'un certain nombre de leurs proches, [le CNTS] estime que c'est maintenant une urgence absolue d'interrompre la propagation de cette contamination chez les hémophiles et leur famille. ».*

Il indique que le CNTS s'est donc résolu à adopter une *« stratégie d'urgence pour raccourcir efficacement les délais »* de mise à disposition des fractions chauffées, initialement prévue pour la deuxième partie de l'année 1985. L'effort porte prioritairement sur le concentré de facteur IX, le nombre de sujets atteints de SIDA étant particulièrement élevé parmi les hémophiles B. La production vient de commencer, et la distribution normale du PPSB chauffé est prévue *« début juillet 1985 »*. Pour le concentré de facteur VIII :

> *« nous avions prévu d'assurer la demande en facteur VIII non chauffé tout en accumulant un stock suffisant de produits traités de façon à en commencer la distribution sans risque de rupture. Il nous paraît nécessaire de mettre en œuvre la procédure de chauffage dès [mi mai] afin de distribuer ce produit courant juillet. Ceci entraînera une rupture de stock fin juin début juillet, dont la durée est estimée à 3-4 semaines. Elle devra être compensée soit par la production des autres centres français, soit par des importations de concentrés chauffés. »*

Quant à la production de cryolyophilisés, dont la demande a baissé de 33% en 1984, le choix d'arrêter totalement cette fabrication sera fait courant juillet. En raison de l'urgence, le chauffage des produits sera effectué par la firme Immuno en Autriche pendant 3 à 4 mois, le temps d'achever les modifications des installations du CNTS. Le Dr Garretta précise que ces ajustements ont un coût, et que le chauffage entraîne une perte de rendement d'environ 20%, aussi bien au CNTS qu'à Lille : il est donc impératif de réajuster les prix de cession, ou de prévoir une compensation financière directe.

> *« Le Pr Goudemand et moi-même sommes convaincus que la date retenue, juillet 1985, est le meilleur compromis entre les impératifs de la santé publique et les contraintes économiques, et nous ferons le nécessaire pour que notre distribution soit coordonnée à cet effet » (in IGAS, 1991, Annexe 16)*[37].

---

[37] Selon l'arrêté de renvoi de la CICJR, une lettre en termes comparables a été envoyée au LNS (Dr Netter), avec en outre des informations techniques sur les modalités de l'accord avec Immuno (CICJR, 1998)

L'AFH et la « motion du 10 mai »

Au cours du printemps, des comités régionaux de l'AFH tiennent leur assemblée générale. À Nantes, le Dr Harousseau a effectué un point sur les produits chauffés :

> *« [Ce] sont des fractions antihémophiliques qui ont subi un traitement thermique spécial [qui] en diminue légèrement l'activité (de 15% à 20%). En contrepartie ces produits ne transmettent plus les virus des hépatites ni celui du SIDA (ce dernier point n'a pas encore été totalement vérifié mais il est hautement probable). Ils ne seront disponibles que dans quelques mois. À ce sujet, les importations sont arrêtées. Grâce à nos amis les donneurs de sang bénévoles et aussi à une gestion améliorée du sang et du plasma, pour la première fois en France la consommation intérieure a pu être couverte par la production nationale. »*

À propos des problèmes orthopédiques, un médecin indique :

> *« Le seul vrai traitement est quasi prophylactique : traiter une hémarthrose tout de suite, dès qu'on a l'impression qu'il y a quelque chose. D'autre part, si une articulation fait plus d'une hémarthrose par semaine, il faut alors déclencher une procédure de perfusion systématique. C'est le seul moyen de sortir du fameux cercle vicieux : hémarthrose, affaiblissement articulaire et musculaire, hémarthrose. C'est de la contrainte, certes... mais avec quel résultat ! » (L'Hémophile, 11/85).*

Dans les Alpes, fin avril, le Dr Bosser fait un point sur le traitement :

> *« À peine écarté [le danger de l'hépatite B], l'apparition aux Etats-Unis d'une nouvelle affection [...] venait remettre en question la confiance acquise. [...] Il faut noter que la baisse de réponse immunitaire dans l'organisme n'est pas synonyme de SIDA et que souvent les signes cliniques et même biologiques sont réversibles. [...] Il convient d'insister sur le fait que les malades qui n'ont pas été en contact avec le virus doivent bénéficier de produits dans lesquels le virus a été éliminé : des cryoprécipités fabriqués avec des dons [de donneurs testés négatifs] et des concentrés à contamination virale diminuée [...] C'est dire toute l'importance que revêtent les contrôles biologiques réguliers » (L'Hémophile, 11/85).*

Le 10 mai, au cours d'une réunion du bureau, le président de l'AFH rend compte d'une récente entrevue avec le Dr Garretta[38].

Cette rencontre a eu lieu le 12 avril. Désireux de prendre *« une position nette en faveur de l'utilisation généralisée en France, à une date à déterminer, des produits présentant des risques de contamination virale atténuée »*, A. Leroux en résume les termes (*« sans vouloir établir a posteriori un procès verbal qui pourrait vous être opposé »*) dans un courrier adressé au Dr Garretta le 3 mai :

---

38 À cette réunion participent notamment le Dr Allain, le Dr Sultan, J. Mauvillain, F. Graeve

« Le CNTS a pris la décision de principe de traiter sa production de façon à atténuer les risques de contamination virale [...] Priorité sera donnée au traitement du PPSB, le PPSB chauffé pouvant être disponible dès cet été. Pour le facteur VIII, malgré tous les efforts entrepris, aucune date ne peut encore être avancée (fin de l'année vraisemblablement). Il serait difficile d'envisager la coexistence de produits "classiques" et de produits "chauffés" d'où nécessité de basculer complètement la production dans la nouvelle technologie. Il est reconnu que les hémophiles "vierges" ne présentant pas d'anticorps anti-LAV devraient bénéficier dès à présent de produits chauffés. Le contrôle de chaque donneur est une mesure à laquelle se prépare l'ensemble de la transfusion française pour les mois à venir, dès que des tests ayant fait leurs preuves seront autorisés et pourront être généralisés » (ALM).

A. Leroux rapporte donc au bureau que le Dr Garretta a indiqué vouloir introduire le chauffage, avec priorité au PPSB, les produits devant être disponibles en été ; aucune date précise n'est fixée pour le facteur VIII en raison de problèmes techniques. Un contrôle des donneurs sera mis en place assez rapidement, mais aucune date n'est fixée en raison des incertitudes sur la disponibilité des tests et le coût de l'opération. Les centres de fractionnement ne pourront pas garantir dans l'immédiat l'uniformisation des traitements sur l'ensemble du territoire. Il indique :

« Mr Garretta donne actuellement des réponses moins réservées que par le passé mais il est évident que la solution des différents problèmes pourrait être accélérée. Il ne peut prendre aucun engagement en raison des nombreuses difficultés qui se présentent encore au sujet des produits chauffés, dont Lille et Bordeaux pourraient également disposer sous peu. Il serait bien sûr intolérable de se trouver en présence de deux catégories de produits sur le marché ».

« [...] Une étude est en cours pour étudier la valeur de ces produits en face des hépatites et du LAV. Mais il est fort à craindre qu'une rupture intervienne dans la production cet été en raison du changement de technologie. Dans ce cas, une autorisation d'importation de produits étrangers sera indispensable. En outre, la diminution de rendement des produits chauffés ne manquera pas de se répercuter sur les prix. Par ailleurs des tests seront disponibles dès le mois de juin 1985, mais leur efficacité en matière de prévention n'est pas encore démontrée. Enfin, la signification de ces tests n'est pas encore tout à fait évidente, ce qui risque de jeter un certain trouble chez les donneurs. ». Le compte rendu de la réunion précise que *« ce sujet a amené un large débat, dont la conclusion a été une prise de position sur la nécessité d'inviter le ministère de la santé à faire observer l'uniformisation de l'offre en produits chauffés sur l'ensemble du territoire national. »*

Les membres du bureau notent que le congrès d'Atlanta a modifié les perceptions du SIDA, et que l'on peut espérer des prises de position fermes des pouvoirs publics avec la création du

groupe de travail de la SNTS. *« Après un débat animé, le bureau donne son accord à une motion présentée par la FMH »* (ALM).

À la suite de cette réunion, le secrétaire général de l'association, James Mauvillain, rédige une motion sur les produits anti-hémophiliques (OBJ, 1999, p. 251). Elle sera envoyée au secrétaire d'État à la santé le 28 mai.

1. *« L'AFH a voté en faveur d'une résolution de la FMH/WFH demandant [...] de cesser d'isoler les hémophiles et d'en faire une population particulière, à haut risque pour le SIDA. [...] Les hémophiles relèvent de la catégorie plus générale des receveurs de sang et de dérivés sanguins et c'est dans la mesure où ils en reçoivent régulièrement d'importantes quantités qu'ils constituent un groupe plus exposé, donc un groupe à risque.*
2. *Dans ces conditions, l'AFH veut espérer que dans les meilleurs délais, chaque donneur fera l'objet d'une recherche d'anti-LAV-HTLV-III, les donneurs positifs étant éliminés de la collecte. Il est également impératif que tous les hémophiles, comme tous les polytransfusés, puissent bénéficier d'un dépistage identique. [...]*
3. *En matière de produits antihémophiliques, un recul suffisant existe pour estimer que, grâce à de nouvelles techniques, il est désormais possible de disposer de produits présentant des risques de contamination virale très atténués (produits chauffés) éliminant entre autre le virus LAV-HTLV-III, que l'on sait associé au SIDA. L'AFH demande que dans un délai très bref qui ne devrait pas dépasser le 1er octobre, toute cession de produits antihémophiliques non traités selon une des nouvelles techniques dûment homologuées, soit interdite sur l'ensemble du territoire.*
4. *Sans attendre la mise en œuvre des dispositions précédentes, des mesures doivent être prises pour que des produits à contamination virale atténuée soient immédiatement disponibles, ce qui peut impliquer des importations, pour assurer le traitement d'hémophiles dépourvus d'anti-LAV-HTLV-III, chaque fois qu'un médecin jugera bon de les prescrire. Pourront également être utilisés, pendant cette période transitoire, des cryocongelés obtenus à partir de donneurs dont il a été rigoureusement établi qu'ils sont dépourvus d'anticorps ».*

La situation des hémophiles et des transfusés

À l'étranger

Des hémophiles en contact avec le LAV/HTLV-III depuis le début des années 1980

Fin mars, lors d'une réunion de la société britannique d'hématologie, une équipe ayant testé 63 hémophiles de Liverpool signale que 44% d'entre eux sont séropositifs. *« Les données montrent qu'à Liverpool, l'exposition au HTLV-III s'est produite à partir de 1981 et n'a ces-*

sé d'augmenter » (McVerry & al., 1985). A Édimbourg, sur 33 hémophiles ayant été traité avec un même lot sans doute contaminé, 16 sont devenus séropositifs. Le suivi des ratios T4/T8 montre que leur dégradation n'est pas liée à la séropositivité.

> *« Les anomalies immunologiques chez les hémophiles résultent du traitement avec les concentrés et ne sont pas la conséquence d'une séroconversion. La séroconversion est liée à l'état immunologique antérieur, à la dose de virus transfusée et à la consommation annuelle de facteur VIII » (Ludlam & al., 1985)*

En Pennsylvanie, une étude rétrospective sur des sérums de 30 hémophiles séropositifs fait apparaître que 27 d'entre eux ont été contaminés avant 1984 ; 3 l'ont été en 1979, 3 en 1980, 2 en 1981, 12 en 1982, 7 en 1983 et 3 en 1984. En 1984, 70% de ceux ayant été contaminés avant 1982 présentaient une lymphadénopathie. 3 cas de SIDA ont été observés.

> *« L'histoire naturelle du SIDA ne sera pas connue avant plusieurs années. Les données actuelles suggèrent que l'infection par le HTLV-III ne conduit pas inévitablement au SIDA chez la plupart des patients. L'incidence cumulée du SIDA chez les homosexuels séropositifs est de l'ordre de 5% à 20%, et dans notre étude sur les hémophiles, cette incidence sur plus de trois ans d'observation est inférieure, de l'ordre de 2% à 4%. L'association de lymphadénopathies et de déficit en cellules T4 suggère un processus continu et indolent plutôt qu'une infection aiguë. Il reste à voir si ce processus est un élément aberrant de la réponse immunitaire provoquée par les antigènes du HTLV-III ou un résultat d'une infection chronique active. Cette dernière hypothèse est soutenue par l'identification de nombreux isolats viraux chez les homosexuels ayant des lymphadénopathies. La première est soutenue par le fait que les nombreux hémophiles ayant des anomalies immunologiques n'ont pas développé de SIDA pendant des périodes aussi longues que 4 ou 5 ans après séroconversion. Si certains anti-HTLV-III sont protecteurs, la grande majorité des hémophiles a été effectivement immunisée par des particules virales fragmentées par le processus de production des dérivés sanguins . Si c'est le cas, seule la faible proportion qui a été exposée au virus avant le développement de ces anticorps protecteurs devrait développer un SIDA. Des études supplémentaires sont nécessaires ». (Eyster & al., 1985 dont Gallo [19 avril]).*

Une correspondance signale qu'en Grande Bretagne, sur 46 sérums d'hémophiles, aucun n'était séropositif avant 1980. En 1984, sur 52 sérums, 54% le sont en 1984. Aucun des hémophiles A exclusivement traité avec des concentrés de facteur VIII nationaux n'a développé d'anticorps ; deux hémophiles B ayant reçu du facteur IX national le sont (Moffat & al., 1985 ; dont Bloom [20 avril]).

En mai, une équipe américaine rapporte avoir identifié rétrospectivement deux cas de séropo-

sitivité chez 2 femmes d'hémophiles séropositifs, soit un taux de 9,5%, au début de 1984[39]. *« Nous concluons que la transmission du HTLV-III se produit entre les hémophiles et leurs partenaires hétérosexuels »* (Kreiss & al., 1985).

Quelles décisions prendre en matière thérapeutique ?

En Italie, l'association des hémophiles publie un document d'information traitant du SIDA :

> *« [...] seul un hémophile sur 1 000/2 000 a un SIDA clinique aux États-Unis [...] Les cas parmi les Italiens non hémophiles ne dépassent pas 20 à 30, contre 200 à 300 dans les autres pays européens de taille comparable à l'Italie, comme la Grande-Bretagne, la France ou l'Allemagne. Il semblerait donc que l'hémophile italien à des défenses supérieures, et l'on doit espérer que cette tendance sera confirmée ! [...] L'hémophile devra [se] faire [dépister] par les tests commerciaux qui seront disponibles dans quelques mois et sont déjà disponibles dans quelques centres. On doit reconnaître cependant qu'on ne sait toujours pas si la présence d'anticorps, détecté chez près de la moitié des patients traités avec plus de 20 000 unités dans notre centre, signalent la présence du virus dans le sang ou s'il s'agit d'une trace d'un contact ancien, ou peut être une protection »*

Après avoir rapporté les résultats encourageants obtenus à Milan avec des concentrés chauffés, le document conclut :

> *« Le SIDA n'est toujours pas apparu [chez les hémophiles italiens] ; le risque des nouveaux concentrés est inférieur à celui des anciens, et peut-être même nul. En conséquence, il n'y a aucune raison d'abandonner, réduire ou changer de quelque façon que ce soit les programmes de traitement et les doses de concentrés qui ont montré leur capacité à transformer la condition de l'hémophile d'un état de dépendance et de frustration permanente à un état d'autonomie et de libre expression des capacités individuelles » (mars 1985 ; transc. part. in Feldman & Bayer, 1999).*

Aux Pays-Bas, où la Croix-Rouge commence en avril à produire des concentrés chauffés, un document d'information destiné aux hémophiles indique, à propos de la sécurité relative des concentrés importés chauffés et des concentrés locaux non chauffés :

> *« La réponse à cette question ne peut pas être définitive pour l'instant car les données des études comparatives ne sont pas connues, les procédés de chauffage utilisés par les producteurs sont différents, et il n'est pas certain que le LAV/HTLV-III est toujours inactivé. Comme le nombre de porteurs du LAV/HTLV-III est inférieur, par exemple, à celui des donneurs de plasma rémunérés aux États-Unis, on doit s'attendre à ce que le plasma aux Pays-Bas comporte un risque moindre de contamination. Cela pourrait changer avec le temps. S'agissant du cryoprécipité, les receveurs sont exposés à un nombre de donneurs considérablement inférieur que si des concentrés sont employés » (transc. part. in Krever, 1997).*

Le CDC signale début mai que la situation des hémophiles au regard du SIDA évolue : en 1984, on n'observe pas l'augmentation régulière du nombre de nouveaux cas, comme pour

---

[39] Sur 42 hémophiles suivis, 21 étaient séropositifs début 1984, dont 9 atteints de lymphadénopathies et 1 de SIDA clinique.

l'ensemble des cas de SIDA. D'autre part, 10 des 23 cas signalés depuis août 1984 n'étaient pas des hémophiles sévères. Le CDC considère que les cryoprécipités doivent désormais être considérés comme des produits à risque, particulièrement pour les hémophiles exposés à plus de 80 donneurs par an (MMWR 03/05/85).

Une équipe napolitaine ayant suivi 159 hémophiles traités à la demande constate que 88% sont porteurs de marqueurs de l'hépatite B[40] et que 80% présentent des anomalies des enzymes du foie, qui dans près des deux tiers des cas ne sont pas dues à l'infection par l'HBV, ce qui suggère l'implication des agents non-A non-B.

> *« À cet égard, l'étude de Mannucci (1982) est encourageante en ce qu'elle montre que l'étiologie non-A non-B est associée à une forme non évolutive de l'hépatite chez les hémophiles. » [Ruggiero & al., 1985 [avril])*[41].

Un correspondant allemand a constaté que les hémophiles n'ayant utilisé que des concentrés chauffés pendant 1 à 6 ans pour éviter la transmission de l'hépatite sont restés séronégatifs au LAV/HTLV-III, ce qui n'est pas le cas de ceux ayant été partiellement ou totalement traités avec des concentrés non chauffés. Pour les deux types de produits, le plasma était d'origine américaine.

> *« Il paraît raisonnable de ne traiter les hémophiles [vierges] qu'avec des concentrés chauffés » (Mösseler & al., 1985 [11 mai])*[42].

En France, des données de plus en plus inquiétantes

Des contaminations transfusionnelles de plus en plus nombreuses

Début mars, une correspondance de l'équipe française et de médecins de l'hôpital Necker a signalé la contamination de deux enfants thalassémiques par un donneur ayant ensuite développé un SIDA. Les deux receveurs sont devenus séropositifs deux mois après la transfusion et ont développé une lymphadénopathie.

> *« Les techniques utilisées pour la préparation des globules rouges appauvris en leucocytes destinés aux thalassémiques ne préviennent pas la transmission du LAV, et ce groupe de malades doit être inclus dans les populations à risque. Ces*

---

40 *« même les techniques de 3ème génération sont incapables d'identifier des échantillons contaminés par l'HBV si le nombre de particules virales est faible ».*

41 article publié dans la revue Hepato-Gastroenterology.

42 Le Pr Manucci fera observer quelques semaines plus tard que les deux groupes ne sont pas strictement comparables, les patients traités avec des concentrés chauffés étant, à en juger par la médiane, *« considérablement »* moins traités. Or, la fréquence de la séropositivité au LAV/HTLV-III est proportionnelle à la consommation : à Milan, seuls 8% des hémophiles peu traités (médiane annuelle inférieure à 5000 UI) de 1980 à 1985 sont séropositifs, le taux passe à 50% pour ceux recevant entre 5 000 et 20 000 UI, 84% pour ceux recevant de 20 000 à 50 000 UI et 100% au delà de 50 000 UI. *« Cependant, nous sommes d'accord avec le fait que la sensibilité du virus à la chaleur est suffisamment prouvée pour justifier une préférence pour les concentrés chauffés »* (Manucci & al., 1985a [29 juin])

données confirment enfin l'urgence d'un dépistage systématique des donneurs de sang » (Boiteux & al., 1985 ; dont Rouzioux, Montagnier et Muller [07/03/85]).

Début avril, le CTS de Toulouse procède, avec des tests Abbott, à des dépistages de l'anti-LAV/HTLV-III sur des plasmas d'hémophiles. 22 des 36 hémophiles (61%) testés sont séropositifs[43] (OBJ, 1999, p. 377).

L'article sur la séropositivité de différents groupes d'hémophiles parisiens et belges est publié (Rouzioux & al., 1985b). 62% des hémophiles d'un centre de traitement parisien bénéficiant d'un traitement prophylactique sont séropositifs[44], contre 10% de ceux d'une centre parisien ne traitant qu'en cas d'hémorragie et 3,4% des hémophiles belges traités avec des cryoprécipités poolés locaux. Dans l'un des groupes contrôle composé de 300 donneurs bénévoles français, un séropositif a été identifié.

En Lorraine, le bilan immunologique d'hémophiles traités avec des produits locaux fait notamment apparaître que sur 49 patients, 9 hémophiles A et un hémophile B sont porteurs d'anti-LAV, soit une incidence de 20,4%. Les séropositifs ont été traités beaucoup plus intensivement que les séronégatifs dans les deux années précédentes (Aymard & al., 1985 ; dont Streiff, Chermann, Montagnier)[45].

Au congrès d'hématologie et de transfusion sanguine qui se tient à Bordeaux du 22 au 24 mai, plusieurs communications relatives au SIDA et à la contamination par transfusion sanguine sont présentées.

Le Pr Montagnier présente les données récentes sur l'étiologie virale du SIDA et indique

« la détection des anticorps [...] constitue à l'heure actuelle le meilleur moyen de prévenir la transmission du virus par les dons du sang. [...] Étant donné la longue période d'incubation de la maladie (jusqu'à plus de 5 ans), il est difficile de prévoir la signification d'une séropositivité chez des porteurs asymptomatiques » (Montagnier, 1985).

Des études rétrospectives menées sur les receveurs de produits sanguins issus de donneurs reconnus séropositifs sont présentées. Un donneur ayant donné 4 fois de janvier 1984 à février 1985 a permis de produire 12 unités de produits sanguins[46]. 3 receveurs ont été identifiés : l'un a fait un SIDA, les deux autres sont séropositifs. 5 receveurs des 59 unités produites à partir du sang de 9 donneurs séropositifs ont été retrouvés, et sont tous séropositifs. 4 de ces

---

43 Le CTS de Toulouse n'est pas centre de fractionnement. Il s'approvisionne auprès du CNTS et du CTS de Strasbourg pour les concentrés (OBJ, 1999).

44 Des sérums remontant à 1981 ou 1982 ont été testés pour 50 patients : 18 étaient déjà séropositifs

45 cet article, qui sera publié en décembre, a été soumis le 16 avril. L'essentiel du bilan immunologique concerne les populations lymphocytaires et les immunoglobulines sériques.

46 dont 7 unités pédiatriques, destinées à des nouveaux-nés ou des prématurés.

8 receveurs sont des enfants de moins d'un an, dont deux ont développé un SIDA. En conclusion, les auteurs notent l'intérêt du dépistage systématique des donneurs séropositifs, car on observe un *« nombre élevé de receveurs contaminés à partir d'un seul don séropositif et du fait de la répétition des dons et de la multiplication des produits à partir de chaque don »*. Ils notent la difficulté pratique pour retrouver les receveurs d'une unité, et le risque élevé de séroconversion des receveurs (Quarré & al., 1985 ; dont Pinon et Leibowitch et IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 107).

À l'hôpital Necker, une étude comparable a été menée sur les receveurs des produits issus des 20 dons effectués de février 1979 à mai 1984 par un donneur qui a développé un SIDA. Sur les 15 receveurs identifiés et testés, 6 sont séropositifs : ils ont été transfusés moins de deux ans précédant les premières manifestations cliniques chez le receveur. Les 9 séronégatifs ont été transfusés plus de deux ans avant ces dernières. Les produits en cause (PFC, concentrés de globules rouges filtrés ou congelés) peuvent donc entraîner une séroconversion chez le receveur (Hattelinger & al., 1985 ; dont Montagnier et Muller).

Enfin, un cas de SIDA post-transfusionnel mettant en cause un donneur séropositif est décrit. (Mercadier & al., 1985).

S'agissant des hémophiles, un compte rendu de l'étude déjà publiée sur la séropositivité des hémophiles français et belges est présenté. Le résumé conclut :

> *« ces résultats soulèvent le problème de la prévention de la transmission du virus : les résultats préliminaires de séronégativité chez les hémophiles traités avec des produits chauffés suggèrent la possibilité de cette éventuelle prévention du SIDA chez des hémophiles » (Rouzioux & al., 1985d ; dont Couroucé et Montagnier, 1985).*

À l'hôpital Cochin, sur 40 hémophiles A testés depuis septembre 1984, 24 sont séropositifs.

> *« [À partir d'une étude rétrospective (qui fait apparaître qu'aucun ne l'était en 1980)] il s'avère que les fractions coagulantes fabriquées en France étaient impliquées dès fin 1982 alors que l'épidémie HTLV-III semblait encore restreinte. [...] 3 patients ont développé des symptômes compatibles avec le SIDA [...] 3 autres séropositifs présentent actuellement des symptômes possiblement liés à une infection évolutive. L'apparition des symptômes cliniques suggère que les fractions coagulantes sont contaminées par un virus vivant. Il apparaît donc urgent de protéger les hémophiles, en préparant les fractions à partir de plasmas de donneurs séronégatifs » (Mathez & al., 1985b ; dont Sultan, Leibowitch et Pinon).*

Dans la revue de l'ADTS[47], un article intitulé *« Hémophiles et contamination par le virus HTLV-III/LAV en France »* cosigné par les Drs Leibowitch et Sultan indique :

---

47 *Gazette de la Transfusion*, n°37-38, mars-juin 1985.

« Depuis 1979, parallèlement au développement de l'épidémie du SIDA, des anticorps anti-HTLV-III/LAV sont apparus chez les hémophiles transfusés. Aux États-Unis, le taux de séropositivité a rapidement augmenté dans le courant des années 1981-1982, le taux de prévalence moyen atteignant à la fin 1984 environ 75%. En Europe, les receveurs de fractions préparées dans les régions où le SIDA n'a pas été rapporté restent essentiellement séronégatifs, alors que ceux qui ont reçu dans les trois dernières années des fractions à distribution internationale sont devenus pour la plupart séropositifs. »

En France, 63 hémophiles ont été testés, avec les taux de séropositivité suivants : 0/8 en 1981, 2/13 en 1982, 6/33 en 1983, 27/49 en 1984. *« Au terme du premier trimestre 1985 la prévalence cumulée de séropositivité est de 60% pour le centre de Cochin »* Les séroconversions auraient spectaculairement augmenté parallèlement au développement de l'épidémie de SIDA, comme cela a été le cas aux États-Unis deux ans auparavant.

« 9 des 37 séropositifs ont développé des signes cliniques d'infection dans un délai de 1 à 30 mois suivant [la séroconversion]. Chez 3 autres, les [anomalies immunitaires sont très prononcées]. Ainsi, parmi les séropositifs, la prévalence globale des signes cliniques ou biologiques, compatible avec une infection virale active est dans cette série de 33%. Ceci indique que les fractions coagulantes contaminées ont introduit des virus vivants plutôt qu'inactivés. De fait, la proportion des sujets symptomatiques est ici de l'ordre de celle observée dans [la cohorte américaine d'homosexuels séropositifs]. Néanmoins, le taux de maladie/anticorps est inférieur à celui observé chez les hémophiles américains, ceci sans doute parce que la dissémination du virus parmi les hémophiles transfusés est en retard de deux ans derrière celle observée aux USA. L'ensemble de ces données, ainsi que la forte prévalence des séropositifs dans la population des donneurs de sang parisiens rend des plus urgentes l'application des mesures devant permettre l'arrêt ou la limitation de la dissémination des rétrovirus du SIDA par les produits du sang dans les populations transfusées » (Mathez & al., 1985c ; dont Sultan et Leibowitch).

Dans le même numéro, AM Couroucé rappelle le caractère contaminant de tous les dérivés sanguins à l'exception de l'albumine et des immunoglobulines, et note l'ampleur du problème :

« Un certain nombre de [receveurs] contaminés par le virus évoluera vers le SIDA, nombre difficile à déterminer à évaluer aujourd'hui. Les cas de SIDA post transfusionnels représentent actuellement 2 à 4% des cas déclarés, mais ceux ci augmenteront très régulièrement. [Aux USA, on est passé de 10 cas post-transfusionnels en 1982 à 70 en 1984] En France, on avait recensé en avril 1985 13 cas de SIDA post transfusionnel dont 3 hémophiles. On peut craindre que le nombre de cas se multiplie en France ces prochains moins et années quand on sait que la période d'incubation de la maladie peut atteindre 5 ans. Le temps

d'incubation entre la contamination par le LAV et le SIDA est en moyenne de 29 mois chez l'adulte et beaucoup plus court (13 mois) chez les enfants transfusés avant l'âge d'un an, ces derniers étant beaucoup plus à risque que l'adulte d'évoluer vers la maladie. Le [délai d'apparition des anticorps après la transfusion contaminante] est d'environ deux mois.

Cette grave situation de SIDA post-transfusionnel ne doit pas voiler l'ampleur du phénomène, c'est à dire les milliers de sujets qui ont été contaminés par transfusion et qui n'ont actuellement aucun signe clinique. Si la fréquence des [séropositifs] chez les donneurs est en France de 0,1% (elle semble être de 0,3% à 0,5% en région parisienne, ce sont quatre mille contaminants qui sont utilisés en France chaque année pour au moins deux fois plus de receveurs. Ces sujets sont des réservoirs de virus et sont très à risque de contaminer leur entourage par voie sexuelle [ou pour les jeunes femmes, de contaminer leur enfant]. [...] Il est donc très urgent de commencer un dépistage systématique chez les donneurs de sang. La présence d'anticorps signifie dans la grande majorité des cas que le sujet est porteur du virus ».

Elle rappelle les travaux de validation en cours par le groupe de travail de la SNTS. (Courroucé, 1985).

Le Dr Leibowitch effectue un compte rendu de la conférence d'Atlanta. Il y indique notamment :

« pour le président de l'association américaine des hémophiles, l'état des connaissances épidémiologiques est suffisant pour que l'administration des super VIII non chauffés aux hémophiles puisse être considérée comme contraire à l'éthique médicale. »

Il note que les banques de sang de San Francisco ont décidé d'informer les donneurs séropositifs de peur de poursuites légales ultérieures, ce qui les oblige à fournir des résultats exacts.

« Le rapport SIDA/portage d'anticorps est évalué différemment de 2% à 20% sur de petites séries de malades. Selon le CDC, le chiffre serait plutôt de 10% après 5 ans d'infection ».

Il rapporte la difficulté à standardiser les tests de dépistage, en l'absence d'une référence de vrai positif. L'Elisa comme le Western Blot connaissent des faux négatifs[48]. On retrouve très peu d'anticorps neutralisants (Leibowitch, 1985).

Un encart intitulé *« à l'intention des hémophiles et des prescripteurs : quel est le produit plasmatique le plus sûr pour les hémophiles face au risque du SIDA »*, rappelle les taux élevés de séropositifs chez les hémophiles traités avec des concentrés :

---

[48] S'agissant du Western Blot, le Dr Leibowitch rapporte une expérience personnelle de 4 faux négatifs sur 20 sérums testés.

« et les séroconversions se multiplient [...] Selon le Pr Bloom, les concentrés importés sont sûrement infectés, et l'on ne peut être absolument sûr de l'efficacité des procédés de chauffage. L'ordre de préférence serait le cryoprécipité congelé unitaire, le concentré national et le concentré importé. »

Face au SIDA mais aussi à l'hépatite non-A non-B, quelles politiques de dépistage des donneurs de sang ?

Au congrès de Bordeaux, les Drs Pinon et Leibowitch rendent compte de deux expériences de dépistage systématique des dons du sang pour l'anti-HTLV-III au PTS de Cochin. D'octobre 1985 à janvier 1985, on trouve 0,54% de séropositifs chez les 1 475 donneurs prélevés dans les locaux du PTS ou dans des collectivités régulièrement visitées (poste fixe) et 0,65% de séropositifs chez les 1 542 donneurs prélevés en collecte de rue. À partir de janvier et jusqu'en mai, le taux s'établit entre 0,15% en poste fixe (1 936 dons) et à 0,88% en collecte de rue (1 698 dons). Le poster précise que les donneurs séropositifs n'appartenant pas aux groupes à risques sont plus nombreux dans la seconde série, *« des informations ayant été largement diffusées à ce sujet depuis janvier »* (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 106) Les auteurs concluent :

« le dépistage systématique apparaît nécessaire car le taux de séropositivité est élevé chez les donneurs (0,5% sur 7 646 donneurs), [...] la fréquence des séropositifs n'appartenant pas aux groupes à risque est élevée, d'où l'effet décevant de la sélection par interrogatoire [...] » (N'guyen & al., 1985; dont Pinon et Leibowitch)[49].

Une équipe du CTS de Toulouse présente les résultats d'un dépistage de l'HTLV-III effectué avec le test Abbott sur des donneurs non sélectionnés, des donneurs prélevés en milieu carcéral, des donneurs aux transaminases élevées et des donneurs ayant un marqueur de l'hépatite B. (Smilovici & al., 1985a)[50].

Trois communications portent sur les conditions de mise en place d'un dépistage systématiques des séropositifs. Le Pr Ducos note que les problèmes diffèrent suivant la maladie. Le dépistage de la syphilis est obligatoire, même si certains pays le jugent inutile. Celui du CMV n'entraîne pas le rejet des unités et ne pose d'autre problème que celui de son financement.

« La prévention du SIDA et des hépatites par contre n'est actuellement ni codifiée entièrement ni financée, et elle ne fait l'objet d'aucun consensus. Elle pose en outre de graves problèmes concernant le rejet des unités de sang suspectes et

---

49 Ces éléments sont publiés dans la revue de l'ADTS (n°37-38, mars-juin 1985). En particulier, *« plus de la moitié des donneurs séropositifs ne se reconnaissent **pas comme appartenant à un groupe à aucun des groupes à risque** décrits sur les prospectus diffusés auprès des donneurs de sang depuis janvier 1985 »*

50 Nous n'avons pas trouvé trace des données de cette étude. Cependant, le CTS de Toulouse participe à l'évaluation des tests coordonnée par AM Couroucé, qui fera apparaître un taux de séropositivité anti-LAV de 5,7% dans un échantillon de 37 prisonniers.

l'attitude à avoir vis à vis du donneur [positif]. Il serait souhaitable qu'une position claire soit définie sur ce point et qu'elle soit appliquée de façon uniforme en France [...] Par ailleurs se posent simultanément des problèmes éthiques et juridiques vis à vis des [receveurs] de produits sur lesquels sont pratiqués uniquement les examens obligatoires. Peut-on, en 1985, s'en contenter ? En cas de transmission d'une maladie, quelle est la part de responsabilité de l'ETS (qui n'a pas pratiqué l'examen qui aurait peut-être permis de détecter l'unité contaminante) et des pouvoirs publics (qui n'ont pas rendu obligatoires ces examens en fournissant les moyens de les pratiquer) ? » (Ducos, 1985).

Des responsables des CTS des Yvelines proposent un schéma d'organisation (test de confirmation, conseil aux séropositifs).

Le Dr Habibi présente les grandes lignes du rapport du groupe de travail de la SNTS. Le résumé de sa présentation indique :

« La disponibilité effective des tests de dépistage d'anti-LAV/HTLV-III pose avec une acuité accrue de multiples problèmes éthiques, techniques, administratifs et économiques auxquels sont confrontés les professionnels de la transfusion en France et dans le reste du monde occidental. Elle actualise la réalité du potentiel d'action de soin et de médecine préventive que pourrait jouer, dans l'intérêt de la communauté nationale, le réseau transfusionnel français. L'insuffisance notoire de la documentation épidémiologique du Sida post-transfusionnel est un paramètre capital qui doit éclairer tout d'abord ces problèmes et exige un climat de travail serein à l'abri des pressions étrangères à la sagesse scientifique. Ces problèmes se regroupent actuellement autour de trois axes :

- *donneurs et receveurs, informations et suivi médical : [...] organisation des consultations à mission épidémiologiques et préventive dans le cadre des ETS ; suivi des receveurs des produits séropositifs [...]*
- *marqueurs viraux : définition des paramètres de contrôle de qualité des trousses de dépistage s'introduisant sur le marché et constitution d'une sérothèque nationale de référence ;[...] attitude vis à vis des pools de plasma et des produits de fractionnement [...]*
- *produits sanguins et leur décontamination : évaluation critique des bases techniques et des critères de contrôle de qualité de décontamination ; la place de ce processus dans l'ère post-sérologique actuelle, retentissement sur le flux des transferts inter-centre et aspects économiques, l'opportunité de la distribution sélective des produits décontaminés chez certains groupes de malades ; proposition de travaux multicentriques.*

La réponse à ces objectifs nécessite de toute évidence réflexion, travail et discussion. [Les premières conclusions du groupe de travail de la SNTS seront exposées] » (Habibi, 1985a).

D'autres communications portent sur la prévention de l'hépatite. Le CTS de Lyon présente les résultats de son étude sur l'effet d'une détection des ALT sur les hépatites post-transfusionnelles en chirurgie cardiaque. Les receveurs de sang non testé sont 7,41% à faire une hépatite, contre 0,9% des receveurs de sang testé (Saint Paul & al., 1985)[51]. Au CTS de Toulouse, 31,8% des receveurs de sang à ALT élevées ont fait une hépatite, contre 7,3% de ceux ayant reçu du sang avec des ALT normales. 4 donneurs réguliers ont pu être retrouvés : l'un a provoqué 3 hépatites certaines et une probable ; le PFC et le concentré globulaire issu du don d'un second ont provoqué chacun une hépatite ; les deux autres ont provoqué des accidents comparables, l'un présentant d'ailleurs une hépatite chronique[52].

> *« Ces observations posent avec acuité le problème du dépistage systématique des ALT lors de chaque don du sang et celui de la conduite à tenir vis à vis de ces donneurs » (Marinière & al., 1985).*

Le CTS de Toulouse communique aussi le résultat du dépistage de l'anti-HBc qu'il effectue en plus de celui de l'HBsAg. 2,37% des donneurs présentent seulement l'anti-HBc, dont la présence est un facteur de risque pour l'hépatite B et pour l'hépatite non-A non-B. Ce taux s'élève à 5,4% chez les prisonniers (Smilovici, 1985b).

Dans un bilan des problèmes que pose l'hépatite post-transfusionnelle, le Dr Chataing note

> *« [son] histoire naturelle aboutit, dans un pourcentage important de cas, à des affections hépatiques sévères (hépatite chronique active ou cirrhose 10%). [...] La sélection des donneurs sur leur taux d'ALT paraît, selon des travaux étrangers ou français, représenter une approche de solution [...] Les problèmes posés par la généralisation d'un tel dosage se posent en termes de faisabilité et de coût ». (Chataing, 1985).*

Enfin, le LNS présente un bilan du contrôle de qualité des produits sanguins labiles. Les résultats sont dans la majorité des cas conformes aux normes[53]. Il conclut :

> *« Ces résultats ne constituent pas un échantillonnage représentatif de la production des ETS car si la plupart des centres ont collaboré spontanément, on peut craindre que ceux qui malgré plusieurs demandes n'ont pas répondu étaient moins sûrs de leurs produits. Il est indispensable que l'ensemble des ETS se donnent les moyens de délivrer des produits de qualité ou s'abstiennent d'en fabriquer » (Chippaux & al., 1985).*

---

51 Ainsi que le précisera une publication plus détaillée, celle-ci a été réalisée de juin 1982 à février 1983. Aucun produit poolé n'a été injecté aux patients (Saint-Paul & Chataing, 1986)

52 Ainsi que le précisera une publication plus détaillée, celle-ci a été réalisée de septembre 1982 à mai 1985. À la différence de l'étude lyonnaise, les patients recevant du plasma sec n'ont pas été écartés. D'autre part, ils ont reçu des quantités très supérieures de produits sanguins (Smilovici & al., 1986)

53 mais l'hématocrite des concentrés de globules rouges est souvent trop élevé, la concentration en facteur VIII du PFC quelquefois inférieure à la norme, de même que la concentration des concentrés de plaquettes, qui comportent aussi trop de contaminants leucocytaires.

QUELLES DÉCISIONS PRENDRE ?

Le secrétariat d'État à la santé et les avis des experts

L'agenda décisionnel de la DGS : outre le dépistage, le chauffage des concentrés

Le 10 mai, Mme Pierre adresse au Dr Weisselberg ses observations sur les propositions du rapport Ruffié relatives au CNTS et sur le problème du dépistage LAV pour les donneurs de sang.

Sur le premier point, il lui paraît utile de replacer ce problème dans le cadre de la réforme d'ensemble du fractionnement, dont le regroupement lui paraît nécessaire[54] ; mais toute réforme de l'organisation du CNTS nécessitera une refonte totale du décret de 1954, comme la mise en œuvre du rapport Ruffié dans son ensemble.

S'agissant du dépistage, Mme Pierre indique que les conclusions du groupe de travail de la SNTS seront favorables à la mise en place immédiate du dépistage systématique. Deux solutions sont possibles :

- autorisation du test qui ne serait pas rendu obligatoire ; mais cela conduira à une situation délicate pour l'administration de transfusion à deux vitesses, entre les ETS ayant les moyens d'autofinancer ce test et les autres, qui seraient probablement jugés coupables en cas de transmission du virus.
- instauration du dépistage obligatoire. Mme Pierre suggère d'attendre de connaître la position des autres pays lors de la réunion des experts de transfusion sanguine du conseil de l'Europe, à la fin du mois. Concrètement, cela nécessite de modifier l'arrêté sur les prélèvements et d'intégrer le coût du test aux prix de cession du sang et des globules rouges.

Le coût total du test serait compris entre 35 F et 43 F, comprenant le prix du test (23 F pour Pasteur, 15 F pour Abbott) et les autres charges (personnel, matériel, perte des flacons LAV+, gestion des cas dépistés ; une circulaire devra préciser la démarche à tenir à l'égard des donneurs séropositifs). La dépense en année pleine serait de l'ordre de 160 MF.

S'agissant de la « *stratégie industrielle* », deux solutions sont possibles :

- intégration du coût du dépistage au tarif de cession :

> *« les ETS gardent leur libre arbitre pour acheter le test le plus fiable et le moins cher. Les ETS à gestion hospitalière peuvent être fortement incités à acheter le test Pasteur [...] Cependant les CTS les plus importants sont pratiquement tous à gestion privée [...] Un autre moyen consisterait à aider direc-*

---

54 *« chaque centre de fractionnement continue de travailler de façon isolée sans tenir compte des impératifs économiques. L'exemple le plus récent [en] est fourni par la mise au point de la technique de chauffage des fractions de coagulation pour inactiver le virus du SIDA : le CNTS et le centre de Lille développent chacun une technologie concurrente sans aucune concertation ».*

tement Diagnostics Pasteur au moyen de subvention pour lui permettre de proposer son réactif à un prix moyen à celui de la concurrence ».

- passation d'un marché par l'État, et distribution gratuite du test aux ETS. Cette opération pourrait être menée par le CNTS, l'assurance maladie avançant les fonds. Pasteur devrait être invité à baisser son prix.

Enfin, Mme Pierre, qui vient de recevoir la note du Dr Garretta sur sa nouvelle stratégie d'urgence, signale le problème du chauffage des concentrés :

« La fréquence des anticorps anti-LAV indiquant la présence du virus est d'environ 50% chez les 4 000 hémophiles français. On peut estimer la progression annuelle de la contamination à 10, 20%. L'importance de cette contamination s'explique par les méthodes de fabrication. Le lot de départ peut en effet comporter plusieurs centaines de dons. Parallèlement au dépistage systématique et de façon peut être plus urgente, il devient nécessaire que les ETS proposent aux hémophiles des produits où le virus a été inactivé. Deux centres sont actuellement capables de chauffer [les concentrés, leur distribution pouvant commencer courant juillet 1985] Deux pays ont déjà rendu obligatoire l'utilisation de produits chauffés (la RFA et les USA). Le chauffage des produits sanguins entraîne une perte de rendement d'environ 20% qu'il convient de répercuter sur les prix de cession si l'on veut maintenir l'équilibre financier des centres de fractionnement. [...] La dépense supplémentaire en année pleine peut être estimée à 41 MF. [...]

En conclusion, dès que l'administration sera en possession des conclusions du groupe de travail de la SNTS (23-24 mai) et connaîtra la position de nos partenaires européens (28 mai), il appartiendra au ministère de la santé de prendre position sur les différentes mesures énoncées ci dessus » (ALM).

L'avis du Comité national d'éthique sur l'information des personnes séropositives

Le 13 mai, le Comité national d'éthique, qui avait été saisi au début de l'année par le Dr Gluckmann rend un avis favorable à l'information d'un individu découvert séropositif (CNE, 1985) [55].

« Le Comité rappelle, qu'en l'état actuel des données scientifiques, il existe des incertitudes. Celles-ci concernent, sans doute, moins les techniques elles-mêmes que l'interprétation qu'on peut donner d'une séro-positivité. Encore convient-il de souligner qu'il serait inadmissible que, par l'effet d'une excessive pression commerciale, on en vienne à devoir suspecter les conditions d'exploitation des tests sérologiques. Quoi qu'il en soit de cet aspect aléatoire du diagnostic sérologique, le Comité estime qu'il est indispensable de faire dans des conditions techniques irré-

---

55 Le comité, présidé par le Pr Jean Bernard, a consulté le Dr Bouvet (DGS) le Pr Salmon et le Dr JY Muller (CNTS), le Dr Gluckmann et M. Caissial (FFDSB).

prochables le dépistage de l'infection chez les donneurs de sang, mais que ceux-ci devraient au préalable en être informés.

Devant la constatation d'une séro-positivité et compte tenu de la possibilité d'une grave évolution de l'infection et des risques de diffusion de la maladie, le Comité estime que le médecin du Centre de transfusion doit observer une attitude de totale franchise à l'égard de l'intéressé qui sera informé de ses responsabilités personnelles, familiales et relationnelles.

Il convient qu'en pareille circonstance les médecins, soucieux d'adapter leurs propos à chaque cas particulier, soient en mesure de transmettre, dans des conditions acceptables souvent difficiles, un message efficace concernant le nombre, l'étendue des investigations complémentaires et les précautions à observer vis-à-vis de l'entourage ».

Dans son rapport, le comité indique :

« La séro-positivité peut être la "signature" immunologique, le souvenir immunologique d'une infection qui fut infra-clinique, voire inapparente. Elle peut exprimer l'évolution d'une maladie encore présente, mais qui n'aura pas de lendemains préoccupants: elle peut être enfin l'annonce d'une maladie qui va s'affirmer dans la plénitude symptomatique et l'inquiétude. Il faut encore ajouter que, dans ce dernier cas, l'incubation peut être longue, plusieurs mois, un an et plus, ce qui risque de rendre l'attente difficilement supportable [...]

Le problème est rendu complexe par les incertitudes ci-dessus décrites et qui se renforcent l'une, l'autre: on n'est assuré ni de la signification de la séropositivité, ni de l'acheminement vers le SIDA, ni du danger de contamination, ni de l'efficacité de la thérapeutique.

Ce sont les notions de gravité et de diffusion de l'affection qui peuvent guider notre réflexion finale. Nous savons que le SIDA peut être mortel et que ses porteurs sont contaminants. Il en résulte deux considérations:

a) Le SIDA apparaît chez des personnes qui ont été contaminées par des proches dont la séro-positivité avait été en son temps décelée et qui n'avaient été soumis alors qu'à une surveillance minimale sans avertissement à l'intention de l'entourage. Le problème de la responsabilité morale ou déontologique du médecin se pose puisqu'il était en mesure à un certain moment de prescrire des précautions et des investigations plus énergiques qui eussent été de nature à enrayer les progrès de la maladie.

b) Le SIDA ne semble pas encore présenter un grand développement. Ce qu'on en sait maintenant montre que la situation peut s'aggraver, en particulier par sa diffusion en dehors des groupes à risques sans exclusion pour les enfants à naître. N'est-il pas temps de saisir toutes les possibilités d'endiguer le mal en dépit des multiples incertitudes ?

[Nous penchons] vers une recommandation de franchise du médecin envers le donneur de sang qui présente une séro-positivité. Mais il lui appartient, ce principe étant posé, d'adapter son discours à la personnalité de son interlocuteur. Deux notions peuvent l'aider dans cette tache malaisée: il peut, en premier lieu, rappelons-le, se servir des incertitudes qui font tellement difficulté en la matière. En effet, la révélation sera atténuée s'il est indiqué d'une part, que la séro-positivité ne signifie pas nécessairement évolution vers le SIDA et que, même dans le cas contraire, cette évolution n'ira pas nécessairement jusqu'à l'affection. Il lui sera loisible, en outre, de faire état de l'intensité des recherches actuelles qui doit conduire à l'amélioration des traitements. Quoi qu'il en soit, le praticien doit faire en sorte d'écarter de l'esprit du sujet tout sentiment de culpabilité résultant de cette idée reconnue fausse que le SIDA apparaît exclusivement dans certains groupes à risques ».

Le comité d'éthique manifeste par ailleurs des réserves devant une généralisation trop rapide du test, notamment celui d'Abbott qui est déjà autorisé aux États-Unis. En raison du risque de faux positifs qu'il comporte, des tests de confirmation seront nécessaires.

« En l'état actuel, nous disposons en France, d'un test de dépistage, qui relève de la méthode dite ELISA (enzyme-linked immuno-sorbent assay). Il nous a été précisé que, pour en apprécier la fiabilité, les centres de transfusion de Paris, Lille, Nancy, Rennes, Strasbourg, Bordeaux sont en train de le mettre à l'épreuve sur une série de 10 000 examens. Pour les prélèvements reconnus positifs [...] il est prévu un second examen sérologique, dit test de confirmation. [...] Il est admis que c'est le laboratoire adéquat de l'Institut Pasteur qui se chargera de ce test de confirmation ; malheureusement, ce dernier n'est pas encore au point, il devrait l'être dans quelques mois.

[...] Le 2 mars dernier, la mise sur le marché du premier test sanguin destiné à dépister le SIDA a été autorisée aux USA. On peut penser qu'il ne tardera pas à faire son apparition en France. Prévoyant cette éventualité, nous avons demandé si l'on pourrait ou non en maîtriser la diffusion. Prévoirait-on de n'y avoir recours que dans des laboratoires d'établissements publics agréés ? Le verrait-on en usage dans nombre de laboratoires publics et privés ? etc. Présentement, il n'y a pas de réponses officielles à ces questions.

[...] [Il nous a été dit que ce] test américain, pour lequel nous avons exprimé des réserves sur une possible et trop rapide diffusion [pourrait] donner jusqu'à 3 % de résultats faussement positifs [...] La possibilité de réactions faussement positives impose la vérification des résultats par des techniques sophistiquées qui sont encore du domaine de très rares laboratoires. On perçoit donc que le dépistage sérologique du SIDA, qu'envisagent de faire les responsables des Centres de transfusion, ne va pas sans poser d'importants problèmes logistiques et l'on peut craindre que pour atténuer l'ampleur de ces derniers on ait trop communément recours à des techniques plus accessibles, mais peut-être aussi moins fiables. Il

serait déplorable que par l'effet d'une excessive pression commerciale on en vienne à devoir suspecter les conditions d'exploitation des tests. [...] ».

Le rapport du groupe d'experts de la SNTS (rapport Habibi)

Le rapport du groupe de travail de la SNTS constitué par le Dr Habibi est remis au ministère fin mai (Habibi, 1985b)[56]. Il rappelle que l'on compte en France, sur 323 cas de SIDA, 10 transfusés et 3 hémophiles. Si les cas liés à la transfusion ne représentent que 2 à 4% des cas totaux, le nombre de nouveaux cas par an augmente régulièrement ; d'autre part, les cas transfusionnels représentent 17% des SIDA pédiatriques *« et l'on sait la particulière gravité de la contamination virale chez le nourrisson. »*

> *« L'incubation prolongée et l'absence jusqu'ici de recherche systématique et à grande échelle de contamination chez les receveurs de sang permettent de craindre une sous-évaluation. La très importante incidence de séropositivité anti-LAV chez les hémophiles, pouvant atteindre 90% dans certaines études, appuie cette crainte [...] Il est établi que le virus lui-même existe chez une forte proportion d'individus séropositifs, qu'ils soient asymptomatiques ou malades. Il a été occasionnellement isolé chez des individus séronégatifs appartenant à des groupes à risques. Une proportion non négligeable mais encore difficilement chiffrable des sujets porteurs d'anti-LAV développe un SIDA clinique ou un syndrome lymphadénopathique dans les 5 ans qui suivent la mise en évidence de cet anticorps, le pronostic a plus long terme étant inconnu. La dissémination du LAV en général et la dissémination post-transfusionnelle en particulier constituent un important problème de santé publique dont on n'appréhende pas encore toutes les dimensions. »*

La protection de l'approvisionnement en sang

Relativement au don du sang, le rapport recommande le maintien de l'éviction des populations à risques (homosexuels, utilisateurs de drogues injectables, Haïtiens et Africains de l'Ouest, partenaires sexuels des membres de ces groupes) qui doivent être incitées à ne pas se présenter au don du sang, et identifiées lors de l'examen médical précédant le don, et l'application *« le plus rapidement possible »* du dépistage sérologique *« sur chaque don du sang dans tous les ETS français »*. En effet, la déclaration d'appartenance aux groupes à risque peut être omise par négligence ou volontairement, et il existe des porteurs de virus asymptomatiques n'appartenant pas aux groupes à risque. Les deux mesures doivent se compléter car la période d'incubation du SIDA après contamination comporte une phase préséro-logique à potentiel infectant.

---

56 Ce rapport a été communiqué informellement à la DGS autour du 20 mai. Le secrétaire d'État, le Pr Roux et le Pr Ducos en sont les seuls destinataires. La CCTS du 20 juin demandera qu'il soit diffusé à tous les responsables d'ETS. *Le Monde* le commentera de façon détaillée le 23 juin (cf. infra).

Le groupe de travail estime qu'il est inopportun d'avertir chaque donneur individuellement que ce nouveau dépistage sera fait et que la meilleure technique actuellement disponible est l'Elisa. Le sous-groupe « marqueurs viraux » a mis en place une procédure d'évaluation de la qualité des différents kits disponibles, comportant notamment la constitution d'un panel de référence. Il sera nécessaire de confirmer la positivité des dons avec une autre technique que l'Elisa, mais *« le choix de cette technique n'apparaît pas clairement »*, des informations devant être encore réunies (fréquence des faux positifs, possibilité de confirmer avec un Elisa en double test, comme celui de Pasteur, sensibilité du Western Blot qui à Pasteur ne confirme pas toujours les positifs).

L'information du donneur, les enquêtes transfusionnelles, et les polytransfusés

Quant à l'attitude à l'égard du donneur séropositif, le rapport estime que l'ETS doit l'avertir *« de l'existence d'une anomalie biologique (sans en préciser la nature) »*, l'inviter à se rendre chez un médecin et lui indiquer qu'il devra s'abstenir de donner son sang. Il est indispensable qu'une structure de suivi de ces donneurs et de recueils des informations à leur égard soit mise en place. La consultation médicale doit informer le donneur des précautions à prendre du fait du risque qu'il représente pour son entourage (relations sexuelles, accessoires de toilette, désinfection en cas de saignement, information du personnel médical, risque pour l'enfant à naître en cas de grossesse).

> *« [Le médecin qui communique ces informations doit] chercher à tempérer au maximum les conséquences psychologiques de la révélation de cette séropositivité, en insistant sur les faits suivants : la positivité du test n'est pas synonyme de SIDA. En l'état actuel des connaissances, la probabilité de développement de la maladie est faible et son incubation longue. Des recherches sont en cours pour la mise au point de traitements efficaces. La séropositivité est une présomption de contagiosité et non une preuve ».*

Des structures de consultation doivent être mises en place, et les ETS, répartis sur l'ensemble du territoire national, doivent naturellement y prendre leur place.

Les ETS doivent mener des enquêtes sur le devenir des produits sanguins d'un donneur identifié comme séropositif, ou l'origine des produits impliqués dans un SIDA post-transfusionnel[57].

> *« Il est de la responsabilité des établissements de soins de prendre les mesures pour que les produits effectivement reçus par un malade soient correctement enregistrés dans son dossier médical ou sa fiche transfusionnelle, ce qui n'est pas toujours le cas. Des instructions précises devraient être rappelées et diffu-*

---

[57] L'information du receveur de produits d'un donneur séropositif *« peut être laissée au jugement du médecin traitant »*.

sées [...] Les receveurs séropositifs confirmés présentent un risque potentiel de contamination d'autrui. Le dépistage systématique de ces sujets devrait aboutir à limiter au maximum ces risques. »

Les polytransfusés et les hémophiles méritent une attention particulière et devraient être systématiquement testés. S'agissant des hémophiles, ce dépistage devrait inclure leurs contacts sexuels. Les mesures de précautions à l'égard de l'entourage devraient être appliquées par tous les hémophiles polytransfusés, *« le médecin traitant [étant] seul juge de l'opportunité de la révélation des tests de dépistage ».*

Les risques liés aux produits

S'agissant des produits sanguins, seuls les dons séronégatifs doivent être utilisés pour leur fabrication, quel que soit le produit.

« Concernant le délicat problème des stocks de plasma lyophilisé constitués avant la mise en place du dépistage, en premier lieu il est souhaitable, afin de limiter au maximum les conséquences de la période charnière, que la préparation de ces stocks soit dès maintenant freinée, quitte à envisager leur reconstitution dès l'application du dépistage systématique. En second lieu, il est souhaitable de bloquer les produits restant en stock à cette date, en attendant soit la vérification de l'absence d'anti-LAV sur un échantillon de chaque pool, ou mieux sur un échantillon de chaque plasma constitutif, soit le fractionnement en albumine et immunoglobulines »

Les plasmas cryo pourront être mélangés et congelés immédiatement après le prélèvement, le lot étant détruit si l'un des donneurs s'avère positif. Quant aux produits poolés,

« La possibilité de porteurs de virus à sérologie négative ou de faux négatifs conduit à considérer les grands lots de plasma comme des sources potentielles de contamination ».

Les dérivés issus de grands pools devront faire l'objet d'un traitement d'inactivation.

« La disponibilité des produits ayant subi une procédure d'inactivation virale est considérée comme un objectif prioritaire à atteindre au niveau national dans les délais les plus courts suivant la diffusion du présent rapport ».

Concernant le *« rappel des produits de fractionnement découverts à posteriori suspects » :*

« La possibilité technique de l'identification systématique et fiable de tous les donneurs contribuant aux lots de fabrication est le préalable indispensable à toute initiative en ce sens. Dans la période charnière actuelle, en attendant la mise en place du dépistage systématique au niveau de chaque don du sang et la couverture des besoins nationaux par les produits du fractionnement issus des dons séronégatifs, les remarques suivantes peuvent être formulées :

- *L'albumine et les immunoglobulines sont actuellement considérées comme exemptes de risque de transmission du LAV.*

- *Les autres produits de fractionnement, et en particulier les concentrés de facteur VIII et IX présentent un risque statistique de contamination variable, en fonction de deux paramètres, le nombre des donneurs contribuant à chaque lot de fabrication et la prévalence de la séropositivité parmi cette population de donneurs.*

  - *Dans la mesure où, compte tenu de ces deux paramètres pour un centre de fractionnement donné, la probabilité de contamination de tous les lots de fabrication est faible, la découverte a posteriori d'un donneur contribuant qui s'est révélé soit séropositif confirmé, soit présenter des signes cliniques évocateurs d'infection par ce virus doit conduire au blocage de la distribution du lot et au rappel des produits distribués mais non encore utilisés. Il pourrait être toléré de réhabiliter [ces] produits par l'application d'une méthode confirmée d'inactivation du LAV.*

  - *Si, compte tenu de ces deux paramètres, la probabilité est suffisante pour considérer que tous les lots de fabrication sont potentiellement contaminants, le choix semble pouvoir être formulé entre l'abstention de toute intervention au niveau de la distribution ou au contraire le rappel de tous les produits non encore utilisés et l'arrêt de toute distribution. Cette dernière décision, outre son incidence économique, posera entre autres le problème de son efficacité réelle à la date tardive où elle interviendrait et celui de la possibilité de la substitution par les produits chauffés étrangers dont, à supposer qu'ils seraient disponibles en quantité suffisante, l'innocuité quant à la transmission du LAV et de l'hépatite non-A non-B n'est pas encore totalement documentée. Quant au choix intermédiaire qui consisterait à n'orienter la décision que sur les produits issus des lots dont la contamination a été objectivement documentée, même s'il paraissait objectivement soutenable, il ne saurait être médicalement satisfaisant et devrait être limité au blocage des produits non encore distribués. Le groupe de travail n'a pu atteindre l'unanimité concernant ce dilemme. Le problème est donc posé auprès des autorités sanitaires nationales*[58].

---

58 Sur ce point relatif au rappel des produits du fractionnement (paragraphe n°85), le Dr Habibi a complété, dans son rapport définitif, le prérapport du 14 mai 1985, dont le paragraphe n°64 stipulait simplement : *« Les produits de fractionnement du plasma pour lesquels a posteriori un des donneurs s'est révélé être anti-LAV ou présenter des signes cliniques évocateurs d'infection par ce virus sont considérés comme contaminants. Mis à part l'albumine [...] et les immunoglobulines [...], ces produits doivent être rappelés par le producteur immédiatement. Ils pourraient être réhabilités par l'application d'une méthode confirmée d'inactivation du LAV. Il faut rappeler que le cryoprécipité unitaire ou en petits lots préparé à partir de sujets anti-LAV négatifs représente un produit thérapeutique à très faible risque de contamination par le LAV »* (extrait reproduit dans Casteret, 1992, Annexe 6). En effet, le Dr Habibi ne se contente pas de traiter des conséquences de la découverte a posteriori d'un donneur séropositif, seul cas envisagé par le prérapport, mais examine les conséquences de la contamination *statistique* d'un pool, *indépendamment de la découverte d'un donneur séropositif ayant contribué à ce pool.* En revanche, le recours aux cryoprécipités n'est plus mentionné dans la version définitive.

S'agissant des méthodes d'inactivation, le rapport considère que plusieurs méthodes peuvent être employées en France si elles ont fait la preuve de leur efficacité in vitro au moins sur le LAV, et secondairement confirmée in vivo ; les technologies validées doivent être mises à disposition des autres producteurs *« selon des modalités à définir de façon bilatérale »*, l'acquisition d'une technologie étrangère étant acceptable.

Pour les hémophiles :

> *« En attendant que la production des concentrés [inactivés] soit suffisante en France pour assurer tous les besoins, l'utilisation des produits actuellement distribués et qui sont potentiellement contaminants ne peut être tolérée que s'il n'y a pas possibilité de suppléance par des produits supposés non contaminants. Pendant cette période transitoire, des mesures doivent être envisagées d'urgence pour mettre à la disposition des hémophiles en général et plus particulièrement des hémophiles séronégatifs LAV des produits préparés à partir de donneurs séronégatifs LAV ou des produits inactivés d'origine étrangère »*[59].

Le rapport note que des études cliniques sur l'effet des techniques d'inactivation sur l'incidence des hépatites non-A non-B et sur celle de la séroconversion LAV sont indispensables. S'il s'avère que le dépistage sérologique suffit à éliminer le risque LAV et que les produits inactivés n'entraînent aucune réduction de celui de l'hépatite, le dépistage pourrait alors suffire. L'étude des produits destinés aux hémophiles pourrait être confiée au comité national de l'hémophilie.

Les conséquences financières

La mise en place du dépistage et des enquêtes receveurs donneurs se traduira par une charge de travail accrue pour les ETS. L'évaluation précise du coût du dépistage est encore impossible, mais une augmentation du tarif de cession de certains produits sanguins *« rendrait possible la mise en place rapide du dépistage sans engager irréversiblement ni les autorités ministérielles ni les ETS »*[60]. Enfin, l'inactivation virale, qui s'accompagne d'investissements et d'une perte de rendement de l'ordre de 20% représente également une surcharge économique pour les centres de fractionnement.

---

59 Ce paragraphe a été ajouté lors de la réunion du 14 mai.

60 Une annexe confidentielle établit les fourchettes du coût du dépistage, hors réactif, à 11-14,5 F pour les ETS collectant 85 000 dons par an et à 23-26,5 F pour ceux collectant 20 000 dons par an. *« Compte tenu des hypothèses du prix du réactif actuellement pressenties de 10 à 15 F, la majoration tarifaire proposée s'élève à 30 à 40 F, appliquée au tarif de cession du sang total, des concentrés de globules rouges »* et des produits obtenus par cytaphérèse et plasmaphérèse (PFC). Elle signale qu'au Pays-Bas, l'augmentation de tarif a été de 48 F lors de l'instauration du dépistage en mars 1985.

Le comité d'experts du Conseil de l'Europe

Fin mai, le comité d'experts en transfusion sanguine du Conseil de l'Europe réuni à Manchester adopte une recommandation relative au SIDA[61] :

- *« adapter les différents éléments de la stratégie contre le SIDA aux situations nationales*
- *là où les gouvernements envisagent l'introduction d'un dépistage systématique, de prendre les mesures pour s'assurer que :*
  - *les donneurs sont informés que le test sera effectué*
  - *une méthode de confirmation fiable des résultats positifs est disponible*
  - *tout donneur informé de résultats anormaux dispose d'une structure de conseil compétente*
- *mettre en place, avant la mise en œuvre du test sur les dons du sang, des lieux de dépistage autres que les ETS de façon à éviter que ces derniers attirent des personnes seulement désireuses de connaître leur statut sérologique*
- *en coopération avec les autorités de santé publique, les comités d'éthique, les associations de donneurs et les experts en transfusion, aborder et autant que possible résoudre les problèmes éthiques, médicaux et sociaux provoqués par le dépistage des porteurs d'anticorps, et notamment la façon dont ils seront informés des résultats sérologiques anormaux ;*
- *établir un programme de production des dérivés sanguins, et notamment des facteurs de coagulation, comportant les procédures adaptées pour inactiver le virus responsable ;*
- *indépendamment du dépistage sérologique, continuer à informer les donneurs pour écarter du don les personnes à risque. »*

S'agissant de l'hépatite :

> *« les effets du chauffage sur les cryolyophilisés et les concentrés ont été discutés et il a été conclu que les effets de ce traitement ne sont pas encore bien compris ; ce sujet reste donc à l'étude ».*

L'état des connaissances sur le SIDA et l'avis de chercheurs

Le 22 mai, dans un article sur *« l'affrontement »* scientifique entre Français et Américains autour du nom à donner au virus, *Le Monde* note que la saga du SIDA ne se limite pas à la recherche fondamentale :

> *« Déjà, un chapitre nouveau et passionnant est en train de s'écrire : celui de la compétition à laquelle se livrent plusieurs grandes firmes pharmaceutiques internationales désireuses d'emporter au plus vite la plus large part du marché du dé-*

---

61 *Vox Sanguinis*, 1986;50:126-128.

pistage du SIDA. Un marché considérable compte tenu de l'intérêt de l'opinion publique (et des responsables politiques) pour cette épidémie spectaculaire et apparemment incontrôlable. Compétition scientifique autant que commerciale ».

Dans un encart, J.-Y. Nau indique

« Pour les spécialistes réunis à Dakar, il ne fait aucun doute que le dépistage systématique des anticorps anti-SIDA doit être mis en œuvre au plus vite. "C'est absolument indispensable" explique le Pr Gallo. "Nous disposons des tests permettant d'effectuer ce dépistage. Il faut les mettre en œuvre. Accepteriez-vous que l'on transfuse votre enfant avec du sang potentiellement infectieux ?" ».

Mais, poursuit l'article, l'assurance des spécialistes est moindre sur la conduite à tenir par rapport au donneur positif : on ne connaît aucun traitement, et pis, on ne sait pas si la présence d'anticorps signifie que la personne est atteinte par la maladie. Dès lors, que dire aux sujets concernés ? Seul le développement de tests de deuxième génération, qui détecteront des protéines de l'enveloppe du virus, permettra d'être plus précis.

Dans le numéro de juin de *La Recherche*, L. Montagnier, D. Klatzmann et le Dr Brunet font un long point sur l'histoire et les connaissances actuelles sur le Sida et son virus. Ils signalent que tous les membres des groupes à risque présentant des anomalies immunitaires ne sont pas séropositifs :

« Cela suggère qu'il pourrait y avoir une prédisposition au développement du SIDA chez des personnes présentant de telles anomalies, et que des virus communs pourraient jouer le rôle de cofacteurs. En effet, à chaque infection banale, les lymphocytes T4 prolifèrent ; si une infection par le virus survient à ce moment là, celui-ci trouvera un terrain favorable puisqu'il semble se développer exclusivement dans les lymphocytes T4 ».

Ils signalent que le malade souffrant de lymphadénopathies à l'origine de la découverte du virus va toujours bien *« (le SIDA ne paraît se déclencher que chez 10% environ des patients atteints du para-SIDA »)*. À la question de savoir comment le virus induit la maladie, ils rappellent :

« Dans beaucoup de maladies causées par des virus, la maladie grave n'est qu'un "accident" relativement rare, la plupart des sujets infectés supportant l'infection sans signes apparents ou avec des signes très peu sévères. Cela est aussi bien le cas de l'infection par le LAV, avec cette nuance que la période d'incubation [...] peut être extrêmement longue, supérieure à 5 ans. Ainsi, dans une étude effectuée par le CDC sur un groupe de 1 600 homosexuels à San Francisco, sur la vingtaine qui avaient déjà des anticorps anti-LAV en 1978, deux ont été atteints du SIDA en 1984, soit 10%. Mais il est difficile de généraliser à partir de chiffres aussi faibles. On sait également que le virus peut être associé à un syndrome des lymphadénopathies, ou para-SIDA, qui parfois (1 cas sur 10 ?) peut évoluer vers

le SIDA, mais le plus souvent est une maladie bénigne. Ces malades ont en général un taux d'anticorps plus élevé qui s'affaiblit s'ils évoluent vers le SIDA. Quel est le rôle de ces anticorps dans le développement de la maladie ? Lorsqu'on les teste en culture pour voir s'ils empêchent l'infection des lymphocytes, on s'aperçoit qu'ils neutralisent le pouvoir infectieux du virus, mais faiblement. [...] Il est possible que des cofacteurs soient nécessaires pour que l'infection par le LAV aboutisse à un SIDA ».

S'agissant des mesures préventives, la priorité est le dépistage des dons du sang.

« Les tests de détection ne seront pas efficaces à 100% : certains porteurs du virus peuvent ne pas avoir d'anticorps ou seulement une classe d'entre eux (IgM) indétectable par les tests actuels. [...] Par ailleurs, l'inactivation du virus dans les extraits sanguins pour les hémophiles (probablement par chauffage) [...] devrait être rapidement opérationnelle » (Montagnier & al., 1985).

Le discours de Bordeaux : quelle politique en matière de transfusion sanguine ?

En avril, le Pr Ruffié a remis au secrétariat d'État son rapport sur la réorganisation de la transfusion sanguine, qui préconise notamment une régionalisation de la transfusion et une rationalisation du fractionnement.

Dans *Le Monde*, le Dr Escoffier Lambiotte en rend compte sous une forme assez polémique, mettant notamment en cause *« des médecins extraordinairement bien payés (on cite certains salaires auto-attribués de 40 000 à 60 000 francs par mois) »* et *« l'insuffisante qualification de nombre de médecins des ETS »*. Le Pr Ruffié lui a envoyé un exemplaire de son rapport le 1er avril, avant sa remise au ministre. Dans son courrier, il met en exergue la nécessité de la régionalisation,

« et surtout la nécessité absolue qu'il y a de garantir un recrutement de bonne qualité pour les cadres médicaux. En effet, jusqu'à présent le recrutement s'est fait au petit bonheur la chance, et fut parfois le refugium peccatorum des recalés de tous les concours, dont personne ne voulait. Comme beaucoup d'organismes ont une gestion autonome, certains confrères qui n'avaient pas réussi à percer dans le milieu hospitalo-universitaire se sont taillés là des rentes de situations invraisemblables. Mais il y a plus grave, en particulier au CNTS. J'ai eu à plusieurs reprises des échos très défavorables de la part des utilisateurs concernant la qualité des produits sanguins. Il y a là un problème réel que nul ne saurait ignorer. Enfin la gestion de beaucoup de services, et en particulier de ceux qui font le fractionnement, demanderait à être contrôlée. La France s'enorgueillit, à juste titre, d'avoir établi le bénévolat obligatoire. Comment alors expliquer qu'arrivés en bout de course, les produits sanguins français (facteur VIII, albumine) soient les plus chers du monde mais aussi les plus mauvais ? J'ai été frappé, au cours de mon enquête à travers la France, de voir à quel point les utilisateurs, tant à Paris

qu'en province, craignaient les accidents parfois graves qu'ils ont constatés avec des produits du CNTS ».

Jugeant qu'il est nécessaire de mettre bon ordre à cela, il évoque les enjeux des produits biotechnologiques :

« il faudra se confronter avec des firmes françaises (Pasteur, Mérieux, Rhône Poulenc) ou mieux encore s'entendre avec elles. [...] Le but que nous sommes destinés à poursuivre, avec François Gros et quelques amis, est désormais de réaliser l'Airbus de la biotechnologie. C'est possible, mais au prix d'un nettoyage sérieux qui entraînera d'inévitables névralgies » (ALM).

Plus proche du texte du rapport, le *Quotidien du médecin* se borne à indiquer que l'actuelle balkanisation du système transfusionnel français ne lui permet pas de relever l'indispensable défi des biotechnologies (27/04/85).

Le secrétaire d'État devant prononcer le discours d'ouverture du congrès d'hématologie et de transfusion sanguine de Bordeaux, son cabinet demande à Matignon s'il pourra annoncer la mise en œuvre du dépistage systématique. F. Gros demande des instructions à L. Schweitzer :

« Le ministre Hervé doit présider à l'ouverture du congrès [...] et il lui paraît difficile d'esquiver un débat sur ce point, me dit son cabinet. Les centres de transfusion (après le comité national d'éthique) ont fait savoir qu'ils étaient favorables à la mise en œuvre d'une procédure de dépistage. Tout en maintenant les réserves qu'il avait exprimées, le secrétariat d'État estime qu'il sera difficile de ne pas prendre de dispositions allant dans ce sens. Or, dans ma note du 13 mai sur ce même sujet, une annotation met en garde contre le danger de créer une " panique injustifiée". [Concerne-t-elle] la procédure de dépistage ou l'information transmise aux donneurs, suite à l'application éventuelle du test [...] Est-il urgent d'attendre ou convient-il de donner des précisions, et si oui lesquelles ? » (ALM).

Une annotation indique *« Je ne suis pas convaincu »* en marge du document.[62]

Recevant un courrier du directeur du CTS de Caen, qui l'informe de la *« très grande inquiétude »* des directeurs d'ETS de l'Ouest et de leur souhait de voir le dépistage mis en œuvre dès le mois de juillet, le Dr Weisselberg l'annote : *« Ça commence ! »* (ALM).

Dans son discours à Bordeaux, le secrétaire d'État à la santé abord d'une part les enjeux et les conclusions du rapport Ruffié, et d'autre part les problèmes provoqués par le SIDA.

« Je souhaite aujourd'hui aborder les questions essentielles concernant l'évolution nécessaire de l'organisation transfusionnelle. Ces questions interrogent autant les scientifiques que les pouvoirs publics. Des décisions importantes sont à prendre qui ont trait à l'adaptation des structures aux impératifs techniques, scientifiques

---

62 Au niveau de la phrase relative à la possibilité d'esquiver le débat.

et économiques de notre époque et au développement de votre capacité à mettre à la disposition des malades des produits surs et efficaces.

[...] On entend, çà et là, des rumeurs qui suscitent des inquiétudes, alimentent des conflits. [...] Je souhaite que chacun lise [le rapport Ruffié] dans son entier et ne s'en tienne pas à la lecture de tel ou tel article de presse dont la teneur reste, dans notre pays, de la responsabilité de l'auteur [...]. Je veux [...] vous faire part de mes premières réflexions.

Dans les années 1948-1950, le système transfusionnel a été bâti sur des notions essentielles : le bénévolat du don, le caractère non lucratif de toutes les opérations résultant de ce don, le monopole du prélèvement, de la fabrication et de la distribution des produits sanguins, aux établissements de transfusion sanguine.

Ces principes ne doivent pas être remis en cause ; ils sont plus que jamais d'actualité. Ils permettent à la transfusion sanguine de rester un exemple de solidarité dans notre société moderne, grâce au geste généreux du don du sang accompli tout au long de l'année par près de deux millions de personnes.

Il reste cependant nécessaire de prévoir une évolution de l'organisation transfusionnelle qui est restée la même depuis trente ans. La multiplicité des petits établissements, l'insuffisance de coordination entre les centres, ne permettent pas toujours aujourd'hui un fonctionnement harmonieux de la transfusion sanguine.

Parmi ces idées cadres d'une réforme, la régionalisation de l'organisation de la transfusion sanguine est une mesure nécessaire. J'en saisirai bientôt la commission consultative de transfusion sanguine qui réunit les représentants de toutes les parties prenantes de la transfusion sanguine.

Il faudra que nous définissions, ensemble, la stratégie de mise en oeuvre de la régionalisation qui doit se faire calmement, progressivement, efficacement. La fédération des établissements de la région Rhône-Alpes dont les objectifs sont essentiellement la prise en compte du fait régional et la séparation des missions transfusionnelles de la fabrication industrielle des produits sanguins, me parait une structure pouvant servir d'exemple à la future organisation régionale de la transfusion.

Parallèlement, il sera nécessaire de réfléchir au mode de financement des établissements. Le prix unique de cession des produits sanguins sur l'ensemble du territoire présente des avantages certains ; il a cependant le défaut de consacrer les inégalités entre les centres, dont les charges et les contraintes ne sont pas homogènes.

Diverses solutions doivent être explorées sans a priori, système de péréquation, budget global...

Je voudrais profiter de des réflexions sur l'organisation de la transfusion pour dire un mot du centre national de transfusion sanguine. Ces derniers mois, des mouvements divers liés à des changements d'hommes et de structures, ont affecté la bonne marche de cet établissement. Un certain nombre de questions ont été

soulevées qui m'ont conduit à demander à l'inspection générale une mission sur le fonctionnement de cet établissement. Quand ce rapport m'aura été remis, je prendrai les décisions nécessaires pour permettre à la nouvelle structure du C.N.T.S. de jouer le rôle important qui est le sien. Elle devra s'intégrer dans l'organisation régionale de la transfusion sanguine en tenant compte, bien sûr, des spécificités de la région Ile de France. Il devra être envisagé, à côté d'une structure nationale chargée d'une mission de recherche et d'enseignement, une structure régionale chargée de la collecte de sang et de la préparation des produits instables. J'estime également souhaitable, comme pour les autres centres de fractionnement, que l'unité de préparation des produits industriels stables soit individualisée au sein de l'établissement.

En effet, les progrès enregistrés dans le domaine des biotechnologies rendent nécessaire une rationalisation de ce type de production qui devra sans doute s'appuyer sur l'individualisation et le regroupement des activités des centres de fractionnement.

Les dérivés sanguins stables fabriqués aujourd'hui vont être concurrencés dans un proche avenir par des produits issus du génie génétique ayant les mêmes indications thérapeutiques. Le centre national de transfusion sanguine a déjà mis au point des immunoglobulines anti-D produites par des clones de cellules humaines.

Les centres de fractionnement fonctionnent actuellement de façon indépendante, sans coordination réelle notamment dans le domaine de la recherche et de la préparation des produits sanguins.

Il faudra organiser cette coordination en sachant que le regroupement de leur activité pourra être un regroupement fonctionnel qui n'implique pas nécessairement la disparition physique de tel ou tel centre.

Préalablement à tout regroupement il m'apparaît nécessaire, je le redis, de séparer l'activité de collecte et de préparation des produits labiles, de l'activité de préparation industrielle des produits stables. Les entités chargées du fractionnement pourront ensuite être regroupées progressivement pour développer des activités communes ; il n'est pas interdit de penser que certaines d'entre elles pourront être réalisées en liaison avec l'industrie pharmaceutique. Les garanties nécessaires seront prises pour que cette évolution se fasse dans le respect de l'éthique transfusionnelle à laquelle je veux redire tout mon attachement.

Car les biotechnologies ne recoupent qu'une partie des activités de la transfusion sanguine. Les composants labiles d'origine humaine, je pense en particulier au sang total, aux globules rouges et aux plaquettes qui sont en fait les produits les plus journellement utilisés, restent dans un avenir prévisible, indispensables au traitement des malades. Aucun produit de substitution n'a jusqu'ici donné satisfaction pour remplacer des dérivés qui devront continuer à être préparés à partir de dons de sang.

Aussi, la recherche de nouveaux donneurs de sang doit rester un souci constant des pouvoirs publics, des établissements de transfusion sanguine, des fédérations

de donneurs de sang. Mais le prélèvement de sang ne doit ni être dangereux pour le donneur, ni être l'occasion de la transmission de maladies au receveur. Beaucoup a été fait notamment pour la prévention de l'hépatite transfusionnelle ; beaucoup reste à faire.

Et puis il y a le SIDA, qui pose un problème nouveau.

Les donneurs de sang ont bien accepté les mesures prises depuis 1983 pour écarter du don des sujets qui présentent un risque particulier d'être porteurs du virus du SIDA. Le dépliant d'information édité à l'initiative du secrétariat d'état à la santé et diffusé à tous les établissements de transfusion sanguine a été bien reçu.

Il parait légitime de demander aux sujets à risque de s'abstenir de donner leur sang, dans l'intérêt des malades dont la satisfaction des besoins est la raison d'être de la transfusion.

Mais récemment, l'avancées de connaissance a été rapide. Je tiens à rendre hommage aux chercheurs de l'institut Pasteur et à l'ensemble des chercheurs français dont les travaux ont abouti à l'identification du virus responsable du SIDA. La mise au point des tests de dépistage des anticorps anti-LAV constitue un progrès important.

La question se pose maintenant de l'utilisation systématique de ces tests quand ils auront été autorisés en France.

Je sais les pressions auxquelles vous êtes les uns et les autres soumis ; je sais vos contraintes et les garanties de sécurité que vous devez assurer à tous les produits que vous fabriquez et que vous distribuez. Mais je dois aussi peser sur les conséquences d'un dépistage systématique qui identifierait vraisemblablement plusieurs milliers de personnes séropositives.

Le comité national d'éthique a récemment rendu un avis sur la difficile question de l'attitude à adopter à l'égard de ces personnes. Il formule l'avis, qu'il convient à la condition que les donneurs de sang aient été préalablement avertis de cette recherche, de leur dire la vérité en cas de dépistage positif. C'est également mon sentiment.

Mais il faut prévoir les mesures d'accompagnement nécessaires

- *quelle information donner aux sujets concernés dans la mesure où l'on ignore encore la signification morbide exacte de la séropositivité ?*
- *comment valider les résultats positifs ? quelle technique de confirmation employer ?*
- *doit-on réserver l'exclusivité de la pratique du test aux établissements de transfusion avec le risque de voir affluer vers les centres des sujets " à risques " pour lesquels le don du sang serait le seul moyen de "savoir" ?*

A toutes ces questions, importantes, vous apporterez aujourd'hui des éléments de réponse notamment dans le rapport préparé par le groupe de travail, qui au sein

de la commission consultative de transfusion sanguine a étudié tous les problèmes posés à la transfusion par le Sida.

Le choix est difficile : les États-Unis, la RFA, l'Australie ont déjà choisi de systématiser le test. Le Danemark a pris la décision de ne pas le faire. La plupart des autres gouvernements ont différé la décision.

Il est de la responsabilité du gouvernement de trancher ; tous les éléments de la décision étant maintenant connus, il le fera très vite.

Un autre aspect du problème posé à la transfusion par le SIDA concerne la préparation des produits destinés aux hémophiles.

Les méthodes de fabrication de ces produits à partir de lots comportant plusieurs centaines de dons augmentent le risque de contamination. Les centres de transfusion doivent envisager de proposer aux hémophiles des produits apportant une meilleure sécurité.

La technique du chauffage des produits de coagulation, qui répond à cet objectif, a été développée dans deux centres. J'attends de vos travaux qu'ils m'éclairent sur l'opportunité de généraliser cette technique.

Toutes ces mesures coûtent cher. Si l'évaluation de leur coût direct en est simple, l'évaluation des coûts induits est plus difficile. D'un point de vue de santé publique, elles protégeront le receveur mais, il faut dire qu'elles n'auront que peu d'impact sur la diffusion de la maladie dans la population, le SIDA transfusionnel restant rare.

Ces mesures prendront tout leur sens si elles s'incluent dans le cadre plus large de toutes les dispositions propres à freiner l'augmentation de la population infectée ; je pense notamment aux programmes d'information vers les groupes de populations dont les comportements sont identifiés comme des facteurs de risque.

Voilà ce que je souhaitais vous dire aujourd'hui. »

Rendant compte du congrès, la presse note que la France est désormais autosuffisante, grâce à la séparation des différents composants du sang total. S'agissant des risques de transmissions de maladies, le dépistage sérologique et le chauffage de certains dérivés constituent une double protection. *« Ces mesures risquent de coûter cher, et déjà les négociations entre les CTS, qui sont souvent dans une situation financière difficile et le ministère de la santé s'annoncent rudes »*, estime le *Figaro*.

« Mais quelle est exactement l'importance du risque que l'on ferait courir aux personnes qui doivent recevoir du sang ? Les statistiques [...] montrent que sur 323 malades atteints du SIDA en avril 1985, 3 étaient des hémophiles et 10 des transfusés. Actuellement, on calcule qu'en moyenne 0,1% à 0,8% des donneurs ont répondu positivement au test. Une étude rétrospective menée par les équipes de Necker et du CNTS [...] montre l'ampleur du problème : 37 personnes ont reçu [des dérivés issus d'un donneur atteint du SIDA], 19 ont pu être contactés : sur

ces 19 [...] sept étaient séropositifs. L'enquête a montré que l'un d'eux l'était avant la transfusion et il a eu un SIDA depuis. Deux ont eu des manifestations classiques, quatre aucune réaction. Sans être massif, le risque n'est pas nul en raison de l'effet boule de neige ».

Mais d'autres risques existent, notamment celui des hépatites :

> « *il y a dix fois plus de virus hépatiques de LAV/HTLV-III... et les hépatites post-transfusionnelles qui peuvent se déclarer sont parfois très graves* » *(Le Figaro, 25/05/85).*

Citant longuement un article qui vient d'être publié par le *NEJM*[63], le *Quotidien du Médecin* indique :

> « *Le rôle des porteurs sains dans la transmission du SIDA se confirme. [...] Puisque de très nombreux donneurs à risque impliqués dans la transmission de la maladie sont des porteurs sains [du virus], il est capital de les identifier dans tous les cas de SIDA post-transfusionnel afin d'éviter tout nouveau don du sang. [...] Les tests de dépistage actuellement disponibles aux États-Unis et qui le seront peut-être bientôt dans notre pays sont un outil précieux pour la prévention du SIDA post-transfusionnel. La persistance de l'infection chez les porteurs sains est donc un argument de plus à apporter au dossier déjà bien fourni des indications éventuelles de ces tests* » *(24-25/05/85).*

Le Monde annonce que « *le dépistage du SIDA coûtera 120 millions de francs chaque année* ». La contamination par voie sanguine étant établie et des tests de dépistage ayant été mis au point, scientifiques et responsables sanitaires devaient trancher : fallait-il tester systématiquement les dons du sang, ou,

> « *en d'autres termes, mettre en place une prévention du SIDA post-transfusionnel ? Prévention coûteuse au demeurant, et dont l'efficacité n'était nullement établie. Ce sera donc oui [...] Au secrétariat d'État à la santé [...] on se déclare aujourd'hui convaincu de la nécessité d'un tel dépistage. "Nous ne méconnaissons pas les données du problème, confie-t-on dans l'entourage de M. Edmond Hervé. On pourrait faire d'autres choix en ce qui concerne la prévention du SIDA. Mais d'une manière ou d'une autre ce dépistage s'imposera tant les pressions sont fortes. De plus, les données dont nous disposons sont plus inquiétantes que prévu. Le « bruit de fond » des sérologies positives est de 0,3 à 0,6 pour mille, et ces chiffres sont beaucoup plus élevés chez les prisonniers"* ».

JY Nau évoque l'article du *NEJM* sur les porteurs sains, et conclut qu'il « *ne reste plus qu'à régler la question – difficile – de la prise en charge financière d'un tel dépistage* », dont le

---

63 Feorino & al. (1985), publié dans le numéro du 16 mai du *NEJM*: les donneurs et les receveurs impliqués dans des cas de SIDA post-transfusionnels sont porteurs du virus.

coût devrait s'élever à 120 millions de francs, et qui devrait être pris en charge par la sécurité sociale :

> *« D'où l'importance qu'on accorde au niveau gouvernemental à la place que pourra prendre la firme Diagnostics-Pasteur dans ce marché ». (26-27/05/85)*

Le 28 mai, le Pr Ducos transmet une copie de la motion de l'AFH au secrétaire d'État à la santé. Au Dr Weisselberg, il écrit que les travaux du Congrès de Bordeaux *« démontrent à l'évidence qu'il faut maintenant prendre rapidement une décision concernant le SIDA »* (CICJCR, p.112).

Le 28 mai, Mme Pierre précise à un membre du cabinet de G. Dufoix, ministre des affaires sociales, quelques éléments sur la transfusion sanguine, et notamment le rapport Ruffié. *« Par ailleurs, un des problèmes les plus aigus est la transmission par certains produits sanguins de maladies : l'hépatite non A et non B et surtout, de façon récente et spectaculaire, le SIDA »*. Elle indique qu'un groupe de travail réfléchit à l'opportunité du dépistage. *« Par ailleurs, il est envisagé de "chauffer" les produits sanguins utilisés par les hémophiles. Les deux mesures auront un impact sur le coût des produits sanguins »* (ALM).

Les hémophiles et leur traitement

Le CNTS et les produits non chauffés en stock

En mai, la mission d'inspection de l'IGAS achève son prérapport sur la situation du CNTS. Elle a constaté une progression des cessions globalement supérieure à celle des autres centres de fractionnement. Pour apprécier la qualité des produits, elle a étudié le contrôle qualité interne du CNTS (*« embryonnaire en 1980, il s'est développé de façon spectaculaire »*), les contrôles du LNS, les incidents enregistrés (le nombre de lots incriminés diminue, les accidents de pyrogènes ont diminué) et les avis d'utilisateurs (l'albumine et le facteur VIII ont beaucoup progressé, le facteur IX se substitue aux concentrés activés).

> *« En résumé, on peut conclure que s'il y a 4 ou 5 ans, la réputation des produits du CNTS ou de certains d'entre eux était à juste titre médiocre, une évolution extrêmement favorable à eu lieu et que la qualité des produits est satisfaisante ».*

A propos des investissements, la rationalisation des locaux d'Orsay apporte de grandes améliorations depuis l'aménagement des nouveaux locaux de fractionnement, opérationnels depuis fin 1984. Le maintien de la technologie traditionnelle (méthode de Cohn) plutôt que le développement de la chromatographie ayant été vivement critiqué, la mission note que cette dernière a été testée et abandonnée à Lyon et Bordeaux. Le centre de l'armée à Clamart et Strasbourg utilisent la chromatographie à petite échelle, Lille et Mérieux l'intègrent pour des productions plus importantes, mais après un fractionnement à l'alcool. La méthode est jugée *« intéressante mais délicate et nécessitant de nombreuses mise au point, ce qui ne permet pas le remplacement pur et simple des dispositifs existants par ce procédé »*.

S'agissant des stocks, la mission constate qu'ils sont effectivement importants (3 à 4 mois, davantage pour le plasma sec[64]) mais comparables à ceux observés dans les autres centres. Leur valorisation ne paraît pas anormale, compte tenu des insuffisances de la comptabilité analytique des ETS en général. Quant à la situation financière du CNTS, il connaît une grave crise de trésorerie : s'il dégage un cash flow positif, en dépit d'une forte augmentation des frais de personnel, son besoin en fonds de roulement se dégrade continuellement, principalement sous l'effet de l'augmentation des stocks, alors que ses investissements ont été très importants. Cependant, il est peu endetté et les mesures de redressement sont en cours[65].

En conclusion :

> *« même s'il existe des problèmes [...], les principales critiques sur la qualité des produits, les options technologiques, la qualité des stocks semblent reposer davantage sur des bruits et des constatations superficielles que sur des faits véritables. L'évolution du centre a été rapide et très favorable au cours de ces dernières années où on a enregistré dans le domaine de la production (comme de la recherche) un élan qui a transformé radicalement le profil du centre sans lui faire courir de risques exagérés par des choix imprudents ».*

S'étonnant que les critiques surviennent lorsque les progrès sont manifestes, la mission a eu le sentiment qu'elles sont dues

> *« au sentiment vivace chez quelques-uns que les postes de direction au CNTS doivent être réservés à des hospitalo-universitaires. Ce sentiment peut paraître non seulement subjectif mais paradoxal dans la mesure où le centre a failli sombrer sous une direction hospitalo-universitaire et où de l'avis de tous il n'a été redressé que grâce au Dr Garratta qui sans avoir ces caractéristiques a témoigné de qualités réelles et incontestées »*[66] *(IGAS, 1985a).*

Le 29 mai, une réunion du CNTS est consacrée à *« l'attitude à adopter concernant les dons anti-LAV positifs découverts durant la phase de validation du test Elavia et leur incidence sur les dérivés sanguins fabriqués »*. Y participent notamment le Drs Garretta, Habibi, Allain, JY Muller et AM Couroucé.

> *« Le Dr Habibi indique que le rapport officiel qui doit être très prochainement remis au ministre de la santé par le groupe d'experts doit être irréprochable et*

---

64 Le CNTS stocke en prévision d'un arrêt de la production pour des raisons techniques.

65 *« Un seul point noir demeure : le volume trop important des stocks qui pèsent de façon très directe sur la trésorerie ».*

66 Dans ses observations sur le prérapport, faites le 26 juin, le Pr Ruffié conteste notamment les appréciations de la mission sur la chromatographie et relève une attaque injustifiée contre le corps hospitalo-universitaire. Il juge que ce document constitue davantage un plaidoyer pro domo qu'une analyse objective de la situation. (IGAS, 1985a).

réaliste, l'un des buts de ce rapport étant de ne pas laisser prendre par les autorités de tutelle des décisions d'ordre éthique qui reviennent aux médecins.

En ce qui concerne les produits labiles, l'unanimité des participants est totale sur le blocage des unités concernées, le rappel des unités distribuées et la convocation à Cabanel des donneurs, après confirmation par Western Blot.

Pour les produits thérapeutiques industriels (stables) dans le cas d'un don déterminé anti-LAV positif, le problème principal concerne les produits fabriqués avec les dons antérieurs ou les produits en cours de production.

Le Dr Habibi rappelle la position du groupe d'experts : les produits doivent être rappelés chaque fois que possible, la difficulté étant le délai de rétroactivité de cette mesure et sa faisabilité.

Le Dr Allain rappelle qu'il faut distinguer impérativement SIDA et anti-LAV positif, la période d'incubation étant aujourd'hui déterminée à 2,5 ans en moyenne. En ce qui concerne la séroconversion, elle est constatée environ 2 à 3 mois après le contage et [...] il ne faut pas, sans autre indication, remonter au-delà de 3 mois. Mme Couroucé et le Dr Muller précisent, en accord avec les autres participants, qu'aucun cas de SIDA n'a été observé suite à l'injection d'immunoglobulines ou d'albumine. Ces produits peuvent donc être considérés comme non infectants.

Le Dr Garretta indique qu'en fait, les deux paramètres importants sont la taille des lots de fractionnement et la fréquence des donneurs anti-LAV positif. Avec 2 à 3‰, chiffre actuellement admis (contesté par le Dr Allain, indiquant qu'il est trop tôt pour retenir cette hypothèse, tous [les] lots sont contaminés.[67]

AM Couroucé : tous les hémophiles devraient être alors anti-LAV positif.

Dr Allain : Non, car il y a un effet dose (corrélation de 1/1000 entre dose injectée et séroconversion). De plus une certaine inactivation virale peut se produire au cours de la fabrication (hors chauffage).

Dr Muller : L'important est en fait d'éviter les contaminations des hémophiles actuellement non contaminés. Les hémophiles négatifs doivent être impérativement transfusés avec des produits non contaminants.

Dr Garretta : Il s'agit d'un triple problème : réglementaire (et juridique), moral, financier.

Le Dr Garretta rappelle la question de fond : quelle attitude le CNTS doit-il avoir devant un produit préparé avec du plasma anti-LAV positif ? Faire rapatrier tous les produits contaminés depuis 1985 ou accepter que tous nos produits soient contaminés ? D'autre part, le Dr Garretta rappelle que pour l'antigène HBs, la

---

67 Un tableau établi par le Dr Muller indique que, pour une fréquence de 2‰, la probabilité de ne pas être contaminé est de 36% avec des lots de 500 donneurs, de 13,5% avec des lots de 1 000 donneurs, de $4{,}5 \times 10^{-5}$ avec des lots de 5 000 donneurs.

législation impose de ne pas céder un produit négatif si le produit de départ est positif. Idem pour le LAV ?

La position du groupe officiel est rappelée par le Dr Habibi : "Peu importe" le plasma matière première si le produit est "safe". Le Dr Garretta pense que si la notion de rappel chaque fois que possible est maintenue, tous les lots vont être rapatriés, ou devront l'être (car la difficulté d'application d'une telle mesure est énorme).

Pour les "petites productions", la position pourrait être : dans la mesure où la taille du lot et la prévalence de l'anticorps amènent à penser que tous les lots ne seront pas contaminés, rapatrier les lots faits avec du plasma anti-LAV positif. Cependant il faudrait une modification des textes réglementaires [...].

Pour les lots contaminés à 100%, décision à prendre par les autorités de tutelle :

soit

- *rapatriement total et arrêt de la distribution (conséquence : problèmes économiques graves) ;*
- *substitution avec des produits d'origine étrangère pouvant présenter d'ailleurs d'autres risques infectieux (Dr Muller) ;*

soit

- *aucun rapatriement car la cession de produits chauffés va s'effectuer prochainement.*

Dr Muller : il faut :

1. *évaluer le risque : taille du lot par rapport à la fréquence anti-LAV ;*
2. *augmenter les produits virologiquement sûrs : chauffage – dépistage ;*
3. *définir les produits non dangereux : par Cohn, albumine et immunoglobulines ;*
4. *vérifier et indiquer clairement que les produits chauffés ne sont pas dangereux même s'il y a eu un positif dans le pool de départ ;*
5. *respecter les receveurs négatifs ;*
6. *se doter de moyens de filiation : donneurs – receveurs.*

Le Dr Garretta conclut en indiquant qu'il va faire parvenir très prochainement une lettre au Dr Netter, directeur du LNS, pour information et avis sur la position actuelle du CNTS, à savoir non blocage et non rapatriement des lots de produits finis sachant que le calcul statistique démontre malheureusement que tous nos pools sont actuellement contaminés.

C'est aux autorités de tutelle de prendre leurs responsabilités sur ce grave problème et éventuellement de nous interdire de céder des produits, avec les conséquences financières que cela représente » (in IGAS, 1991, Annexe 18).

Le 3 juin, le Dr Garretta informe le Dr Netter de l'attitude actuelle du CNTS vis à vis des dons séropositifs :

> *« Je vous prie de bien vouloir trouver ci dessous, pour information et avis, la description des attitudes que nous souhaitons adopter vis à vis des dépistages positifs qui sont observés dans la présente phase de validation des kits [de dépistage] :*
>
> - *vis à vis du donneur : [...] blocage des dons antérieurs*
> - *vis à vis des produits injectables labiles : [blocage de l'unité concernée et de ses dérivés, et récupération des unités distribuées mais non transfusées]*
> - *vis à vis du plasma matière première pour fractionnement : notre attitude découle directement de la fréquence actuellement estimée de la présence d'anticorps LAV chez les donneurs dans notre approvisionnement, soit 2 à 3‰ et de notre taille de lots de plasma [...], soit 4 000 à 5 000 donneurs. Dans ces conditions, la probabilité de ne pas avoir de lots contaminés est malheureusement très faible ($4,5 \times 10^{-5}$ dans le cas d'une fréquence de 2‰ [séropositifs] et pour des lots [de] 5 000 donneurs). Ces chiffres démontrent à l'évidence que tous les pools de plasma que nous avons utilisés et que nous utilisons actuellement sont susceptibles d'être contaminés par le virus LAV.*
>   - *Si les unités de plasma matière première concernée ne sont pas utilisées, nous les récupérons et nous les détruisons.*
>   - *Si elles ont été utilisées et dans tous les cas pour les éventuels dons ultérieurs, nous n'intervenons pas, que cela soit au niveau des produits stables distribués ou au niveau des enquêtes cliniques.*
>
> *Cette position a été envisagée en accord avec les différents responsables des départements concernés du CNTS et je suis bien évidemment à votre disposition pour vous transmettre toute information que vous souhaiteriez obtenir »* (transc. in Greilsamer, 1992).

Cette lettre sera transmise le 14 juin par le Dr Netter au Dr Weisselberg, avec un commentaire

> *« il m'apparaît qu'une prise de position nationale doit être instaurée de façon urgente sur ce problème. Lors d'une réunion récente [avec le Dr Roux] l'échéance du 1er juillet semble avoir été retenue. Subissant actuellement des pressions très fortes des fabricants et des mass media, je ne pense pas pouvoir tenir au delà du 1er juillet et, sauf avis contraire de votre part, j'envisage de délivrer à cette date les attestations d'enregistrement aux trois firmes concernées » (ALM).*

Le Dr Netter envoie aussi le courrier du Dr Garretta au Pr Roux, et lui précise :

> *« Sans préjuger de l'avis technique que nous sommes prêts à donner, s'agissant d'un problème national, je vous suggère de bien vouloir l'inscrire à l'ordre du jour de la prochaine CCTS » (OBJ, 1999).*

Le Pr Roux transmet la note du LNS à Mme Pierre, sans y ajouter de commentaire (OBJ, 1999).

Le 29 mai, L. Montagnier informe le CTS de Lille que sa technique de chauffage paraît efficace contre le virus du SIDA (OBJ, 1999).

L'assemblée générale de l'AFH

Les 1er et 2 juin se tient à Pont à Mousson l'assemblée générale de l'AFH, consacrée aux séquelles orthopédiques[68]. Dans son rapport moral rédigé le 12 mai, le président A. Leroux rappelle :

> *« La vie de l'hémophile, ce n'est plus la dépendance de structures hospitalières contraignantes, la scolarisation prolongée en internat, la quasi-certitude d'un handicap important, la nécessité d'un emploi dans un atelier protégé. L'hémophile bien traité a désormais les meilleures chances de s'adapter dès l'âge scolaire à la vie quotidienne de chacun : écoles, emplois, loisirs, sports même, sont accessibles si l'hémophile et sa famille parviennent à s'intégrer, à banaliser les actes nécessaires de contrôle et de soins [...] Le traitement substitutif a été et reste l'agent moteur du progrès, même si sa généralisation a été et reste parfois controversée.*
>
> *Une observation générale : toute thérapeutique, surtout si elle est prolongée, présente des inconvénients, des risques directs et indirects : c'est particulièrement vrai lorsqu'il s'agit de transfusion de sang ou de dérivés sanguins. D'où une compréhension pour ceux qui parmi nos médecins émettent périodiquement des réserves sur la multiplication des actes transfusionnels.*
>
> *Mais si dans certains cas thérapeutiques la transfusion peut être pratiquée avec une certaine légèreté, le reproche ne peut viser les soins aux hémophiles, qui n'ont pas le choix :*
>
> - *Sans facteur VIII ou IX, il y a moins d'un demi-siècle, la survie de l'hémophile n'était pas assurée.*
> - *Avec un peu de facteur VIII ou IX, l'hémophile vivait, il y a trente ans, mais avec la quasi-certitude d'un handicap et d'une activité limitée*
> - *Avec beaucoup de facteur VIII ou IX, le jeune hémophile des années 1980 a les meilleures chances d'acquérir une autonomie satisfaisante.*
>
> *[...] Réjouissons-nous que d'autres étapes soient sur le point d'être franchies.*
>
> *[Au titre des préoccupations immédiates] il ne se passe plus de réunions d'hémophiles sans que le problème du SIDA ne soit évoqué. Il en sera de même à notre prochaine assemblée générale. Mais bornons-nous ici à remarquer que ce problème n'est qu'un des aspects que nous signalions sur les risques secondaires de tout traitement – en injectant des protéines on peut injecter les virus qui s'y cachent – les virus de l'hépatite, le LAV que l'on sait associé à l'apparition du SIDA, d'autres encore inconnus... ont présenté et présentent de réels dangers.*

---

68 Le compte-rendu en sera publié par la revue *L'Hémophile* en novembre 1985.

Grâce aux travaux accomplis, tout particulièrement dans notre pays, deux progrès majeurs peuvent, dès à présent, être enregistrés : au niveau de la collecte, un nouveau test permet d'éliminer les donneurs d'anticorps anti-LAV/HTLV-III et d'éviter la propagation du virus ; au niveau de la production, de nouvelles techniques permettent de réduire considérablement l'activité de certains virus. Les efforts de la Transfusion font qu'il est désormais possible d'envisager, à très court terme, que le ministère de la santé rende obligatoire le passage à ces produits d'un nouveau type. »

À plus long terme, le génie génétique permettra la production de dérivés exempts de tout risque de contamination. Et plus tard, il sera sans doute possible de corriger les gênes responsables de l'hémophilie.

« Il nous reviendra [...] d'éviter tout retard qui naîtrait d'obstacles liés

- *à des "mentalités" (vertige de l'homme devant sa capacité à modifier la création dès sa genèse)*
- *à des structures administratives (tout ce qui n'est pas expressément maîtrisé est souvent considéré comme interdit)*
- *à des problèmes "techniques" – l'organisation transfusionnelle devra évoluer pour tenir compte qu'elle cessera de fournir les dérivés antihémophiliques.*

L'objectif est encore lointain mais l'approche est commencée [...]

Que, dans ces trente dernières années, la lutte entre un Idéal à atteindre et les Réalités à vaincre a été difficile. Il est à craindre qu'il en soit de même dans les décennies à venir. Mais quelle satisfaction de voir la VIE gagner, peu à peu, du terrain sur la MALADIE ».

La commission médicale se réunit le 1er juin au matin[69]. D'après le compte-rendu de l'assemblée générale publié par la revue de l'AFH, l'assemblée générale de l'après midi ne traite que des séquelles orthopédiques de l'hémophilie.

« Le Dr Gazengel fait le rapport de la commission médicale. Il semble difficile de tirer des règles de conduite générales sur l'attitude que l'on doit avoir pour éviter les séquelles articulaires. Bien entendu, il est important de ne pas tomber dans le cycle des hémorragies et il faut donc perfuser tôt et précocement ».

Les conclusions de la séance sont la préconisation du traitement précoce, à domicile, une ré-

---

69 D'après la liste des signataires de la recommandation qui sera ultérieurement publiée, y participent 31 personnes, médecins d'hémophiles (parmi lesquels le Dr Allain, Pr Alexandre (Nancy), Pr Izarn (Montpellier) Dr Gazengel, Pr Larrieu, Dr Laurian, Dr Sultan, Dr Pommereuil, Dr Cazenave) et des responsables d'ETS (Pr Goudemand, qui sera réélu membre bienfaiteur le lendemain, Pr Streiff, Dr Chataing). Le Pr Soulier est présent en tant que président d'honneur de l'AFH. Outre le Dr Allain, plusieurs médecins d'hémophiles ont participé à l'étude MIR qui a mis en évidence, fin 1984, que 47% des hémophiles sont séropositifs. Le Dr Cazenave a participé au sous-groupe de la SNTS qui considérait début avril que tout pool de plasma de plus de 500 donneurs était statistiquement contaminé.

éducation de bonne qualité et *« l'obtention de produits anti-hémophiliques qui puissent être employés abondamment, en toute sécurité, pour transformer les hémophiles majeurs en hémophiles modérés »*.

La commission médicale émet une « recommandation »[70] :

> *« En France, le pourcentage d'hémophiles A ou B séropositifs pour le LAV/HTLV-III est élevé. En attendant la réalisation du dépistage systématique des anti-LAV, il faut considérer l'ensemble de cette population comme à haut risque d'être contaminée par le LAV et en conséquence de le transmettre par voie sexuelle. Les risques encourus par les hémophiles infectés (anti-LAV positifs) de développer un SIDA ou une de ses formes cliniques sont probablement faibles. Les éléments susceptibles d'intervenir comme cofacteurs déclenchant ces complications sont aujourd'hui inconnus.*
>
> *[Il est donc recommandé de détecter systématiquement et de façon répétitive les anti-LAV chez les hémophiles, de faire de même chez leurs partenaires sexuels ; tous les hémophiles doivent prendre les précautions et les mesures d'hygiène permettant de limiter le risque de transmission du LAV analogues à celles que doivent prendre les porteurs d'HBsAg[71]].*
>
> *La transmission du LAV sera dans un avenir proche très diminuée voire éliminée par :*
>
> - *le dépistage systématique des anti-LAV chez les donneurs de sang ;*
> - *l'utilisation de cryocongelés préparés à partir de donneurs négatifs ;*
> - *l'application de méthodes d'inactivation virale aux produits thérapeutiques lyophilisés.*
>
> *Le groupe soussigné recommande l'application de ces mesures dans les délais les plus brefs. Le médecin traitant reste le seul juge de l'opportunité de la révélation aux intéressés des résultats des examens de dépistage et des modalités d'application des mesures de prévention. Cependant le résultat de ces examens devra être communiqué à tous les sujets examinés qui en feront la demande. »*

Selon un témoignage anonyme de 1991 cité par Casteret (1992), les résultats des tests de dépistage effectués sur les hémophiles parisiens ont présentés à la commission médicale de l'AFH :

> *« C'est là que pour la première fois nous avons appris le degré de contamination des hémophiles parisiens : 50% de séropositifs, nous a-t-on annoncé. Bien sûr, on nous a encore une fois servi le discours officiel : c'étaient les concentrés, et les concentrés*

---

70 *« SIDA : recommandation d'un groupe de médecins français et spécialistes de l'hémophilie »*. Elle sera publiée dans la revue de la SNTS et dans celle de la Société française d'hématologie.

71 accessoires de toilette personnels, protection lors des injections, désinfection à l'eau de Javel ou par chauffage, recours aux préservatifs et limitation des rapports oro-génitaux ou anaux, information des personnels de santé. *« La grossesse chez les personnes séropositives comporte un risque certain mais encore mal évalué de développer un SIDA tant pour la mère que pour l'enfant »*.

étrangers qui avaient contaminé les hémophiles français. Nous sommes restés cependant stupéfaits, ébahis. I.[72] *était catastrophé : "Qu'avons nous fait, mon Dieu qu'avons nous fait !" répétait-il. Il nous mettait en garde depuis des années contre les concentrés et le traitement préventif. [...] Aussitôt après cette réunion, une conférence couplée avec la commission administrative*[73] *a eu lieu. Ce fut un tollé. A. Leroux [...] demandait de ne rien révéler au cours de l'assemblée plénière de l'après-midi. I. s'est opposé à cette consigne du silence. "Il faut prévenir tout le monde le plus tôt possible". "Mais que dire, nous allons tous les affoler" protestait A. Leroux. Il a été décidé qu'une motion serait envoyée, plus tard, à tous les hémophiles. L'après-midi, rien n'a été révélé. »*

Le 2 juin est consacré aux opérations statutaires. Le compte rendu indique :

« Dans son allocution de clôture, le président Leroux est revenu sur un sujet difficile évoqué pendant ces journées : le problème lié à la contamination par le virus LAV qui a plané sur cette assemblée. Notre président pense qu'il est difficile d'apprécier à quel niveau les hémophiles souhaitent l'information. Le forcing des médias demanderait une réponse, une mise au point à chaque évocation, mais les démentis ne servent à rien [...] Il faut continuer à suivre ce qui se fait à travers le monde et le répercuter auprès des hémophiles, sans trop de publicité.

Il faut que chacun soit convaincu que l'équipe qui dirige l'association et ses médecins sont convenablement informés, et que nous agirons en conséquence, après avoir discuté du bien fondé de nos actions, qui peuvent bien sûr s'amplifier dans les mois à venir. Le premier objectif est d'obtenir des produits plus sûrs. Le second, d'informer les hémophiles qu'il y a intérêt à revenir à quelques règles élémentaires en matière d'hygiène, d'y ajouter quelques mesures à titre préventif, et de se soumettre à des contrôles. Il reste à obtenir que ces examens soient remboursés par les caisses d'assurance maladie.

M. Leroux souligne, comme moyen d'expression de notre association, sa participation au Comité national de l'hémophilie, organisme qui vient de recevoir l'agrément des pouvoirs publics. Nous siégeons à ce comité (3 représentants) avec le président de la FFDSB, des médecins de centres de traitement, utilisateurs de produits sanguins, et les centres de transfusion, producteurs. Nous devons avoir là un moyen de progresser, avec les médecins et d'amener nos idées et les arguments qui les motivent auprès des pouvoirs publics, avec un espoir un peu plus grand qu'avant d'être entendus. Comme premier acte, comme première proposition, notre président demande à l'assemblée de voter la motion préparée par le bureau de l'association ».

Cette motion, rédigée à la suite de la réunion du 10 mai, est adoptée à l'unanimité.

---

72 Il s'agit selon toute apparence du Pr Izarn.

73 comité regroupant tous les responsables des comités régionaux de l'AFH, qui se tient parallèlement à la commission médicale.

LES DÉCISIONS : ANNONCES ET MISES EN OEUVRE

Le temps des décisions

Un nouveau problème : les collectes en prisons

Début juin, le médecin chef de la prison de Fresnes, le Dr Espinoza, se livre à l'analyse des dossiers médicaux des 264 prisonniers qui se sont présentés à la collecte organisée par le CTS de Créteil le 28 mai, et dont 72 ont été récusés lors de l'interrogatoire médical. Sur 153 prisonniers prélevés, 30 avaient un antécédent de toxicomanie par injection[74]. Il communique ces informations à la direction de l'administration pénitentiaire, qui organise le 7 juin une réunion avec le Dr Espinoza, le Dr Brunet, un représentant de l'IGAS et un chercheur de l'institut Pasteur travaillant avec l'équipe de recherche française sur le SIDA, le Dr Clavel. Le Dr Brunet en rend compte au Pr Roux le même jour par une note manuscrite :

> *« Les établissements pénitentiaires abritent des populations présentant des risques particuliers pour le SIDA. Les toxicomanes représentent plus de la moitié des détenus dans certains établissements. L'homosexualité y est fréquente. Certains centres de transfusion ont spontanément arrêté les collectes dans les prisons. À Fresnes où 4 cas de SIDA ont été recensés et une dizaine de syndromes apparentés, le centre de Créteil continue à prélever. Il serait souhaitable de demander par lettre aux directeurs de centres de suspendre les collectes jusqu'à la mise en œuvre du dépistage. ».*

Par ailleurs, il indique que des mouvements de panique commencent à apparaître, et que l'information des médecins des prisons est très insuffisante. À Saint-Malo, la révélation de la séropositivité d'un détenu a suscité des réactions dans la presse locale. Le 10 juin, le Pr Roux indique sur cette note :

> *« Je pense :*
>
> 1. *que les directeurs de CTS sont majeurs, compétents et responsables. C'est à eux de décider.*
> 2. *Toutefois leur demander de renouveler de prudence en appliquant strictement les consignes en ce qui concerne les sujets à risque.*
> 3. *Bien que la généralisation du test ne soit pas décidée, ils pratiquent déjà le test dans certains cas, et ceci en est un » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 108).*

Le 10 juin, le comité de coordination de la santé en milieu médical examine le problème des

---

74 Un seul de ces 30 donneurs a été identifié comme à risque par le dépistage sérologique de l'HBsAg. Le Dr Espinoza adressera le 20 juin un rapport détaillé sur cette analyse à la DGS (Pr Roux) et à la Direction de l'administration pénitentiaire (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 112).

maladies transmissibles[75]. A cette réunion participent notamment, pour la DGS, le Dr Brunet et G. Toussaint.

La situation pénitentiaire est alors très tendue : les prisons sont surpeuplées (près de 45 000 détenus pour 32 500 places), les suicides et les agressions contre le personnel se multiplient (*Le Monde*, 19/04/85). Le 5 mai, une mutinerie a éclaté à Fleury Mérogis, prison encore plus surpeuplée que la moyenne (5 052 détenus pour 3 397 places disponibles). L'agitation s'étend à de nombreux autres établissements (Bois d'Arcy, Nice). A Fresnes, un détenu meurt à la suite d'une chute, et l'on compte 7 suicides en 15 jours[76]. Fin mai, le garde des Sceaux, dont les syndicats de surveillants dénoncent la politique pénitentiaire, a annoncé la construction de nouvelles places de prisons, et des mesures visant à réduire le nombre de détentions provisoires.

Selon le procès-verbal du comité et les notes manuscrites d'une participante[77] la présence de cas médicaux de SIDA ou de syndromes apparentés, qui suscite des réactions parmi le personnel, met en évidence la nécessité d'une information, et amène à se pencher sur le problème des dons du sang réalisés dans les établissements pénitentiaires et à s'interroger sur l'opportunité de leur maintien sur une population considérée comme à risques [PV]. Pour Mme Ezratty, directeur de l'administration pénitentiaire, il est exclu de procéder par voie d'instruction écrite [NM]. M. Toussaint indique qu'un moratoire serait une solution gênante : tous les prisonniers n'ont pas le SIDA, et cela poserait des problèmes aux centres de collecte pour qui les prisons représentent une part assez importante de l'approvisionnement [NM] Pour le Dr Brunet, cela relève de la responsabilité des centres qui choisissent de collecter en prison. Il faudrait faire une enquête pour connaître le nombre et le volume des prélèvements. En été, le besoin de sang est plus important et il est immédiatement utilisé [NM]. Le test de

---

75 Il s'agit d'une structure encore informelle qui réunit des membres du ministère de la justice et du ministère de la santé, mise en place à la suite d'un rapport de l'IGAS de mai 1984 sur les problèmes de santé dans les établissements pénitentiaire (le Dr Broyelle participait à cette mission). Lors de la réunion du 25 février, le Dr Espinoza a pour la première fois évoqué le cas des malades du SIDA dans les prisons : ayant observé la montée du nombre de toxicomanes en prisons, il rappelle qu'il s'agit d'une population très infectée par l'hépatite et contagieuse. Les mesures à prendre à l'égard des malades atteints d'hépatite B aiguë (maintien en prison avec strictes mesures de précaution : isolement, désinfection, etc.) *« doivent être appliquées en cas de risque de contamination du SIDA »* : les malades doivent être dirigés sur un hôpital. Il juge que si la détection systématique de l'hépatite *« présenterait un coût prohibitif »*, il serait utile de mener une enquête épidémiologique sur le phénomène de l'hépatite en milieu carcéral. (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 99).

76 *Le Monde* donne l'exemple de Bois d'Arcy : *« Un pourrissoir par l'entassement [...] des drogués en masse, 60% chez les jeunes affirme un visiteur de prison. [...] La promiscuité, la violence, les automutilations légères [...] ou définitives, comme le suicide d'un jeune détenu [qui] s'est ouvert le bras par un morceau de verre »* (09/05/85). Trois autres détenus de cette prison se sont automutilés (08/05/85).

77 Les extraits du procès verbal (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 109) sont signalés par [PV] et ceux des notes manuscrites (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 110) par [NM]. La mission de l'IGAS-IGSJ signale que les PV du comité, alors non officiel, ne paraissent pas avoir été soumis à relecture des participants selon un processus formalisé.

dépistage n'a pas encore été enregistré, et ses modalités d'utilisation n'ont pas été précisées [PV].

> *« L'arrêt même temporaire des dons ne serait pas sans poser des difficultés non seulement dans les établissements pénitentiaires mais aussi dans les centres de transfusion sanguine qui verraient disparaître une importante source de prélèvement. [...] Aussi à la demande de la DGS et avec l'accord des responsables concernés est-il décidé de ne pas arrêter ni suspendre les prélèvements sanguins [dans les prisons]. La DGS va contacter téléphoniquement les [conseillers régionaux de transfusion sanguine] pour les informer de l'état sanitaire de la population pénale et leur donner toutes recommandations utiles sur ce point » [PV].*

Courant mai-juin, le CTS de Versailles, qui a abandonné les prélèvements en prison après une dernière collecte début août 1983 à la maison d'arrêt de Bois d'Arcy, effectue une recherche des anticorps anti-LAV sur les sérums des prisonniers prélevés à cette date avec un test Abbott. Sur 310 sérums, 63 sont positifs, soit 20%. 56% des sérums de détenus ayant des antécédents de toxicomanie sont séropositifs[78]. C'est aussi au cours de cette période que le CTS organise un dépistage systématique sur tous les nouveaux entrants de Bois d'Arcy : 16% d'entre eux sont séropositifs[79]. Par ailleurs, l'enquête menée sur un cas de SIDA consécutif à une transfusion au cours d'une transplantation rénale faite en septembre 1984 fait apparaître l'implication d'un don prélevé sur un détenu de la prison de Fresnes[80].

Le dépistage, une décision qui devient inévitable

Des tests techniquement equivalents ?

Le 4 juin, le sous-groupe de la SNTS ayant mené l'étude comparative des trois kits de dépistage Pasteur, Abbott et Organon remet son rapport. Il conclut :

> *« Aucune différence très importante n'a été observée entre les trois trousses de dépistage. Chacune d'entre elle constituera un très bon outil de dépistage pour les donneurs de sang. Des faux positifs ont été obtenus avec chacune des trousses, les plus nombreux (0,83‰) ayant été observés avec la trousse Abbott, laquelle paraît offrir la plus grande sensibilité. Le défaut le plus important a été relevé avec la trousse Organon, c'est à dire un faux négatif. Rappelons qu'il peut s'agir d'un problème de seuil. Si le fabricant modifie le calcul du seuil de positivité, nous pourrons réexaminer les résultats obtenus chez les donneurs de sang » (in OBJ, 1999).*

---

78 Correspondance du Dr Noël au Dr Weisselberg datée du 14 août 1985 (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 134a). Ces résultats ont été communiqués oralement au Dr Brunet, qui a demandé au Dr Noël de les envoyer au Dr Weisselberg. Selon le Dr Noël, ce dernier lui a alors demandé d'en préserver la confidentialité (IGAS, 1992, Annexe 134b). Le Dr Noël n'en fera état qu'en 1986.

79 Information qui sera communiquée à la CCTS le 20 juin (par le Dr Saint-Paul) et au comité de coordination de la santé en milieu carcéral le 1er juillet 1985.

80 Information fournie par le Dr Espinoza (médecin-chef de Fresnes) lors de la réunion du comité de coordination de la santé en milieu carcéral du 1er juillet 1985 (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 115).

L'étude a mis en évidence la séropositivité de 2 donneurs de sang sur 5 980 (soit 0,33‰) et de 2 prisonniers sur 37 (soit 5,4%).

Dans l'article qui en rendra compte à la fin de l'année, les auteurs précisent que la méthodologie suivie est différente de celle des États-Unis[81]. Ils concluent leur travail :

> *« On peut en conclure que la trousse Abbott est la plus sensible et la moins spécifique, qu'Elavia [Pasteur] n'est pas parfaitement spécifique malgré l'utilisation d'un antigène cellulaire et qu'Organon est apparue la plus spécifique mais la moins sensible. Ces différences sont en fait très minimes. »*

Quant aux autres méthodes de dépistage que celle reposant sur la technique Elisa :

> *« [L'immunofluorescence indirecte apparaît être] une technique non standardisée et subjective [qui] peut apporter une aide précieuse mais jamais une certitude aussi bien pour les résultats positifs que négatifs. La méthode Western Blot a rencontré des problèmes d'interprétation [...] et n'a pas su reconnaître un échantillon positif ne contenant qu'un anticorps anti-gp 110. Ce résultat faussement négatif est un grave handicap pour la transfusion sanguine s'il est démontré que de tels sujets sont contaminants. [...] Il nous paraît essentiel que cet anticorps [...] soit mis en évidence pour que le Western Blot soit retenu comme technique de confirmation. La technique RIPA [...] est la plus sensible et la plus spécifique [et ne donne] aucun faux positif et aucun faux négatif. [...] Malheureusement, elle est longue à mettre en œuvre, complexe et onéreuse et ne peut pas pour ces raisons être retenue comme seule technique de confirmation. »*

Les auteurs suggèrent d'affiner la technique Western Blot et/ou de vérifier si *« le test de confirmation le plus simple à mettre en œuvre dans toutes les banques de sang ne serait pas la vérification de chaque positif avec au moins une autre trousse »* (Couroucé & al., 1985).

Le 14 juin, AM Couroucé, qui a procédé à des tests complémentaires du test Pasteur fait part au directeur général de Diagnostics Pasteur de son insatisfaction sur les performances de son test :

> *« Si le CNTS décidait d'utiliser la trousse Elavia-Pasteur pour le dépistage de ses donneurs, il faudrait que la qualité des lots soit au moins équivalente à celle des lots 6 et 7 utilisés pour [l'] évaluation. J'ai étudié cette semaine deux plaques du lot 8 avec des résultats qui ne sont absolument pas compatibles avec son utilisation dans un dépistage en série, en raison du nombre très important de faux positifs. Ces très médiocres résultats ont également été observés à Strasbourg qui a utilisé le lot 8 pour la fin de l'évaluation Elavia. En conclusion, je tenais à vous signaler que la transfusion sanguine en France souhaite que Diagnostics Pasteur mette rapidement*

---

81 *« où la spécificité est appréciée par le nombre de résultats négatifs obtenus chez les donneurs de sang et la sensibilité par le nombre de résultats positifs obtenus chez des patients atteints du SIDA ou du pré-SIDA. L'objectif de l'étude [...] était le dépistage chez les donneurs de sang. [...] La spécificité a été estimée par comparaison [des résultats des tests sur les prélèvements et sur un panel de référence de 55 échantillons] avec des techniques spécifiques comme le Western-Blot et la RIPA. La sensibilité été appréciée par l'étude des échantillons positifs du panel ».*

au point une trousse ne nécessitant pas l'utilisation de 2 puits par échantillon et que, si Elavia est retenu par le CNTS, un contrôle préalable des lots sera demandé avant qu'ils ne soient utilisés en routine en raison des performances très différentes d'un lot à l'autre.

Je pense que vous considérerez ces remarques comme constructives. J'aurais également beaucoup aimé conclure qu'Elavia était le test le plus spécifique, ou mieux, qu'il était tout à fait spécifique, comme les premiers résultats de l'évaluation semblaient le montrer. Ce n'est hélas pas le cas : 2 faux positifs sur 6 000 dans l'évaluation des trois trousses, 3 faux positifs sur 2 000 dans l'évaluation faite au CNTS et une fréquence beaucoup plus importante avec le lot 8. J'espère que vous pourrez très prochainement nous proposer ce que nous attendons de Diagnostics Pasteur » (in OBJ, p. 112)

Début juin, la direction de la sécurité sociale informe le cabinet du ministre des affaires sociales que le coût du dépistage est estimé à 120 millions le coût du dépistage. Rappelant qu'en 1983, l'excédent global du RTF s'élevait à 118 millions de francs, elle propose que ces excédents financent cette mesure (OBJ, 1999)

La relance de la DGS : des décisions « extrêmement souhaitables »

Le 11 juin, le Pr Roux adresse une note au Dr Weisselberg, rappelant les décisions qui doivent être prises et fournissant des *« éléments complémentaires »* suite à une réunion avec les Drs Garretta et Leblanc. Sur le dépistage systématique, il indique notamment que pour éviter l'afflux de populations à risque dans les CTS, les laboratoires d'analyse médicale doivent pouvoir effectuer ce test. Il faut donc prévoir un mécanisme de remboursement par l'assurance maladie. Il faut également prévoir une structure d'accueil des séropositifs, ainsi que le remboursement du test de confirmation, qui vu sa complexité, doit être réservé à des laboratoires de haute technicité. S'agissant de la *« stratégie industrielle »*, il note que les trois tests Pasteur, Abbott et Organon sont de performance et fiabilité *« équivalentes »* ; le test Pasteur est plus long à mettre en œuvre en raison de son témoin, Abbott juge que le témoin n'est pas nécessaire. Actuellement, beaucoup de CTS utilisent Abbott pour le dépistage de l'HBsAg. *« Sans la prise de mesures de régulation du marché, le risque existe que la plupart des CTS se fournissent chez Abbott »*. Pour éviter cette situation, il indique que le CNTS pourrait prendre en charge la gestion d'un marché national, les tests étant livrés aux ETS en fonction de leurs demandes ; le CNTS devrait bénéficier d'une dotation de 60 millions pour réaliser cette opération sur le 2ème semestre.

« Le partage du marché pourrait alors être réalisé à la convenance des pouvoirs publics étant entendu que pour des raisons de sécurité, aucune firme ne devrait avoir le monopole des approvisionnements ».

Il faut donc prévoir une réunion pour la prise en charge financière du dépistage.

« J'ajoute que le Dr Leblanc m'a indiqué que le test Pasteur étant actuellement bloqué par la FDA [la France] pourrait négocier l'enregistrement du test Pasteur

parallèlement à [celui] des tests américains par le LNS ».

Enfin, s'agissant du chauffage des produits anti-hémophiliques, cette mesure n'est pas alternative, mais complémentaire du dépistage.

> *« En effet, le CNTS qui effectue le contrôle du plasma matière première, indépendamment du contrôle des prélèvements unitaires pour le marqueur de l'hépatite B trouve des résultats positifs de l'ordre de 10% pour ces plasmas. Le virus du SIDA pourrait donc continuer à contaminer le plasma matière première malgré la mise en œuvre du dépistage systématique. L'inactivation du virus par la chaleur apparaît une nécessité urgente ».*

Le Pr Roux indique qu'il envisage d'assister à la prochaine réunion de la CCTS le 20 juin *« si la décision du dépistage systématique et du chauffage des [concentrés] est prise à cette date, ce qui me paraît extrêmement souhaitable ».* Il ajoute que la récente réunion du comité d'experts du Conseil de l'Europe à Manchester a montré que *« la plupart des pays européens s'orientent vers le dépistage systématique et le chauffage de produits antihémophiliques »* (in IGAS, 1991, Annexe 20)

Le 12 juin, le Dr Weisselberg prévient E. Hervé et F. Gros.

> *« Je vous avais fait part de mes doutes quant à l'efficacité du test sur le plan strictement sanitaire, [mais] j'estimais en revanche que les déterminants politiques, médiatiques et industriels l'emportaient largement sur les arguments sanitaires et qu'une telle mesure ne pourrait être plus longtemps différée. Des développements récents, et notamment des éléments épidémiologiques objectifs, confirment ce sentiment, d'autant que le rapport de la SNTS conclut sans ambiguïté à la nécessité de systématiser sans attendre les tests de dépistage ».* Il faut en attendre un surcoût de 150 à 250 MF. *« Au plan industriel, un montage CNAM-CNTS permettrait d'assurer à l'industrie nationale une part conséquente du marché intérieur et donc de bien la situer sur le marché international. Une décision retardée aurait des conséquences néfastes : absence de bénéfice politique (le gouvernement ne prévoit pas), place libérée pour les firmes américaines tant sur le marché national qu'à l'export. Un retard à la décision me paraît devoir cumuler les inconvénients avec le même surcoût pour la sécurité sociale. Cette analyse n'est pas partagée par le cabinet des Affaires sociales qui, pour le moment, préfère attendre. Si vous partagiez mon point de vue sur cette affaire, il me paraîtrait important de me le faire savoir clairement » (ALM).*

Des journaux qui deviennent accusateurs

Les 13 et 14 juin, la presse publie des articles incisifs sur le retard pris sur le dépistage[82].

---

82 Selon Casteret (1992, 1999), il s'agit d'une action concertée

Une semaine plus tôt, lors de la conférence mensuelle de l'association Aides[83], *« le Dr Leibowitch [a] fait le point sur l'épidémiologie, les tests, les essais thérapeutiques et les recommandations préconisées dans la lutte contre le SIDA »* (*Quotidien du médecin*, 14/06/85). Extrapolant a partir du taux de séropositivité de 0,5% obtenu par une récente étude de 7 600 donneurs, il a fait des prévisions alarmantes :

> *« [...] 50 receveurs par semaine pourraient être contaminés. Le nombre de toxicomanes français atteints de SIDA suit une courbe exponentielle en fonction du temps. [...] La prévalence du SIDA en France est évaluée à 5,2 cas par million d'habitant, ce qui était la situation américaine en 1982. [...] Être porteur du virus ne signifie pas être porteur du SIDA, car 3% seulement de sujets ayant un test anti-HTLV-III positif deviennent symptomatiques. L'incubation de la maladie est de 43 mois et la mortalité (moyenne) se situe entre 85% et 100% des cas étudiés depuis 1982 » (compte-rendu publié par le Concours médical, 28/09/85).*

Le *Quotidien du médecin* en rend compte sous le titre *« Les pouvoirs publics semblent sous-estimer le risque de transmission par don du sang »*. L'article indique qu'en France, si l'on est en retard de deux ans sur les USA, *« la progression de la maladie est constante, le principal problème est la diffusion de la maladie par le don du sang »*. Dans un encart intitulé *« Et pendant ce temps, le virus court toujours »*, on précise que le ministère dispose depuis le 30 mai des résultats des essais des tests de dépistage. À Cochin on a trouvé 38 lots séropositifs sur 7 500 donneurs, taux très supérieur à celui observé au CNTS où *« sur 6 000 donneurs, [aucune] fréquence significative de porteurs de cet anticorps n'a pu être dégagée »*, ce qui illustre la différence d'incidence dans la population selon les quartiers, les villes ou les régions.

> *« Même si la présence d'anticorps ne signifie pas une atteinte par le SIDA, et si de nombreuses personnes [séropositives] ne sont pas susceptibles d'avoir un jour un SIDA, tous ces donneurs ont été en contact avec le virus et peuvent donc transmettre la maladie à la faveur d'une transfusion ou d'un contact sexuel. Selon le Dr Leibowitch, les chiffres de l'hôpital Cochin indiquent que dans la région parisienne, une cinquantaine de personnes reçoit chaque semaine du sang contaminé par le virus LAV, notion que ne conteste pas le Dr Habibi, du CNTS. Sans vouloir participer au climat de panique entretenu par certains autour du SIDA, on peut toutefois s'étonner de la lenteur administrative qui englue la décision ministérielle. Les résultats de l'hôpital Cochin ont été rendus publics au congrès de Bordeaux, voilà maintenant près de trois semaines, sans donner lieu à aucune réaction officielle. Et pendant ce temps, le virus court toujours... » (14/06/85).*

---

83 Association pour l'entraide et l'information sur le Sida, créée en novembre 1984, qui informe sur le SIDA par le biais de tracts, de conférences mensuelles organisées dans un amphithéâtre du ministère de la santé, et d'une permanence téléphonique (*Le Monde*, 23-24/06/85)

Le journal rend également compte de la motion adoptée par l'AFH lors de son assemblée générale.

> *« [...] En ce qui concerne les produits antihémophiliques proprement dits, les hémophiles demandent qu'à court terme ne soient commercialisés que des produits présentant des risques de contamination virale très atténués, ou autrement dit produits chauffés. Après le 1er octobre 1985, seuls ces produits doivent être mis en circulation. Pendant la période transitoire, qui court jusqu'au 1er octobre, les hémophiles réclament l'adoption de mesures visant à ce que des produits [chauffés] soient disponibles pour assurer le traitement des malades dépourvus d'anticorps anti-HTLV-III chaque fois qu'un médecin jugera nécessaire de les prescrire. Pendant cette même période transitoire, on pourra utiliser des cryocongelés [issus de donneurs séronégatifs] » (14/06/85).*

Le Monde titre *« selon une enquête nationale, un donneur de sang sur mille a été en contact avec le virus du SIDA »*. Ouvrant son article sur l'étude de Cochin (*« cinq donneurs sur mille sont porteurs d'anticorps dirigés contre le LAV »*), F. Nouchi indique que le CNTS obtient une fréquence plus faible (0,1‰).

> *« Une simple projection mathématique [des résultats de Cochin] montre, selon le Dr Leibowitch, qu'environ 50 personnes habitant la région parisienne reçoivent chaque semaine du sang séropositif [chiffre jugé crédible par les responsables de la transfusion.] L'examen du sang de ces donneurs signifie donc la trace d'une rencontre avec un virus et non avec une maladie. Cette distinction est capitale, puisque la majorité des patients porteurs d'anticorps anti-LAV ne seront jamais atteints du SIDA. »*

Le risque est suffisamment important pour que les responsables de la santé se décident à accélérer la mise en place du dépistage dans les ETS : le Pr Roux précise que la CCTS se réunit le 20 juin, et que les autorisations des trousses seront très vite délivrées.

> *« N'aurait-on pas pu accélérer les choses et mettre en place, fût-ce en utilisant des trousses de diagnostic américaines, ce dépistage systématique ? A la DGS, on fait valoir que jusqu'à présent le stock de trousses françaises préparées par l'Institut Pasteur était insuffisant. Décider d'une telle stratégie préventive systématique pour très vite se retrouver en situation de manque de réactifs aurait été une mauvaise solution, affirme-t-on. Une attitude vigoureusement combattue par le Dr Leibowitch, qui dénonce "l'inconscience des pouvoirs publics". Tous les spécialistes que nous avons interrogés recommandant un dépistage systématique. À leur avis, le coût de ce dépistage ne devrait pas servir de prétexte à un nouveau retard » (13/06/85).*

Libération s'interroge :

> *« La raison de ce blocage reste mystérieuse : Les tests ne sont pas au point ? S'agit-il d'un problème purement industriel ? Ou bien est-ce l'insuffisance des*

structures prêtes à accueillir les "porteurs de virus" qui prévaut ? La valeur du test ne semble guère en cause. Les quatre trousses de dépistage, actuellement sur le marché international, semblent être d'une efficacité comparable ».

L'article reprend les données et les projections du Dr Leibowitch[84], et note que les expérimentations sont terminées

« [Le Dr Habibi déclare:] "Il semble que toutes les structures ne sont pas prêtes. Pour nous, le problème n'est pas de savoir quel est le test le meilleur, mais si les entreprises sont susceptibles de couvrir le marché français". La firme Abbott avait annoncé en mars dernier avoir déjà 6 millions de tests disponibles. L'Institut Pasteur Production est-il, de son côté, capable de la même performance ? Est-ce pour des raisons de marketing que la machine à dépister le virus du SIDA a autant de mal à se mettre en route ? Au secrétariat d'État à la santé, le problème semble ailleurs : la procédure d'autorisation est en cours. Selon le Dr Weisselberg "il vaut mieux différer de quelques semaines que d'être dans l'impossibilité de gérer et de prendre en charge les milliers de personnes positives" ».

Les tests sur le marché international sont prêts, mais rien n'est réglé quant à l'information et au suivi des donneurs. Le comité d'éthique s'est prononcé en faveur d'une totale franchise, mais :

« [La direction du CNTS n'est pas de cet avis] : "Nous ne désirons pas informer personnellement chaque donneur. Nous souhaitons que l'information sur le SIDA soit véhiculée par d'autres canaux : associations de donneurs et médias, et refusons de demander leur consentement aux donneurs avant d'effectuer le dépistage". Cette discussion permet en tout cas aux industriels français de se préparer au dépistage de quatre millions de donneurs, dont près de 2 500 seraient porteurs d'anticorps contre le virus du SIDA. Une part infime d'entre eux développera le SIDA. Un tel risque, aussi minime soit-il, mérite peut-être plus d'empressement » (14/06/85).

Une décision « politiquement irrésistible »

Au secrétariat d'État à la santé, E. Hervé écrit à G. Dufoix. Il lui déclare partager l'avis du groupe d'experts de la SNTS, et évoque sa crainte devant *« le développement d'une campagne de presse »* et *« l'expression négative à (notre) endroit de l'opinion ». « Mieux vaut saisir le bénéfice d'une décision sereine et rapide » Il évoque des divergences de vues entre leurs deux cabinets* (CICJR, 1998).

À Matignon, ce 14 juin, F. Gros rédige une note pour le Premier ministre. Quelques jours plus tôt, J. Weber, *« compte tenu de l'importance que le premier ministre attache aux actions qui se*

---

84 *« 0,5% des donneurs sont positifs au dépistage et vraisemblablement porteurs du virus. [...] Le Dr Leibowitch estime à 50 le nombre de personnes contaminées chaque semaine »*

développent dans le domaine du SIDA » a transmis à F. Gros un projet de communiqué de presse annonçant la signature d'un contrat entre l'Institut Pasteur, Pasteur Vaccins et Transgène sur la recherche d'un vaccin (CICJR, 1998). F. Gros en informe L. Fabius :

> « *L'Institut Pasteur, sachant tout l'intérêt que vous portez aux recherches nouvelles pouvant avoir un fort impact public, se demande si vous ne souhaiteriez pas annoncer vous même qu'un contrat vient d'être signé pour la mise au point d'un vaccin contre le SIDA. [...] Tout commentaire faisant état d'une politique française énergique pourrait difficilement éluder la question du test de dépistage. Ce test est – contrairement au vaccin – déjà parfaitement au point. J'ai déjà évoqué l'intérêt qu'il y aurait à ne pas trop en différer l'annonce (voir d'ailleurs la presse d'aujourd'hui), afin de permettre la valorisation d'une innovation française importante et pour éviter un envahissement par des réactifs étrangers. Il n'en demeure pas moins que le coût de l'opération n'est pas négligeable pour le budget de l'État. Au total, si vous estimez opportun de faire une annonce choc, il me semble que ce devrait être fait dans d'assez brefs délais et qu'elle devrait à la fois porter sur le test et sur le vaccin.* » *(ALM).*

L. Schweitzer transmet cette note au premier ministre en indiquant « Parlons France ! ? »[85]. L. Fabius renvoie le même jour la note à L. Schweitzer avec l'annotation « Avis TTU, quel coût, quels divers aspects ? » (CICJR, 1998).

Le 17 juin, F. Gros qui vient de recevoir la note de C. Weisselberg jugeant désormais nécessaire de prendre la décision d'instaurer le dépistage la communique au cabinet et à L. Schweitzer avec l'annotation « *Je pense qu'elle peut être importante pour aider le premier ministre à prendre sa décision* ». L'un des membres du cabinet, B. Pêcheur, la renvoie à L. Schweitzer avec l'avis suivant :

> « *À la réflexion, la mesure me paraît politiquement irrésistible. Sur le plan financier, elle coûtera, bien entendu, mais à terme elle évitera probablement une diffusion rapide du virus et générera donc une moindre dépense. Cela étant, il conviendrait, pour des raisons pédagogiques mais aussi d'équilibre (200 MF, cela pèsera notablement sur 1986, de gager dans l'immédiat les dépenses supplémentaires et d'annoncer le tout simultanément* » *(in CICJR, 1998).*

Lors d'une réunion entre la Direction de la sécurité sociale (DSS), la DGS et le LNS, le coût du dépistage est évalué à 120 millions, soit une augmentation des charges des ETS d'environ 5%. L'utilisation des excédents des ETS est de nouveau envisagée (OBJ, 1999).

Le 18 juin, F. Gros rédige une note de synthèse pour L. Fabius, à propos de l'accord pour le vaccin et du test de dépistage. Il rappelle les mérites du test Pasteur, supérieur au test Abbott et aussi compétitif économiquement ; ses perspectives d'exportation sont réelles. Enfin,

---

85 titre de l'émission mensuelle de télévision de 15 minutes, au cours de laquelle le premier ministre répond aux questions de Jean Lanzi. Elle a été inaugurée le 17 octobre 1984 et durera jusqu'au 5 septembre 1985.

« l'opinion française semble acquise à la nécessité de faire procéder au dépistage systématique. »

Il examine ensuite plusieurs questions.

Sur plan industriel, *« les capacités industrielles françaises permettent-elles de faire face à la demande si le dépistage est généralisé ? »* Les besoins seront de l'ordre de 3,5 millions de tests. Diagnostics Pasteur dispose d'un stock de 200 000 tests, et en produit 45 000 par semaine, *« ce qui amène à un nombre de 1,3 millions de doses fin 1985 »*. Mais Sanofi a projeté de n'en réserver que 60% pour le marché national, soit 700 000 unités au total. *« Les prévisions 1986 sont nettement plus optimistes : 10 millions de doses »*. S'agissant des ETS, 30% des centres représentant 50% des prélèvements sont acquis au test Pasteur.

Quant à l'attitude à tenir à l'égard du donneur séropositif, il relève que *« seuls 15% d'entre eux ont un risque véritable de développer un SIDA »*. L'absence de traitement et de couverture thérapeutique plaident contre l'information aux séropositifs. Cependant, elle paraît s'imposer pour les femmes enceintes et les partenaires des homosexuels.

« En toute hypothèse, il pourrait être sage d'annoncer que le problème de l'information fera l'objet d'une étude séparée par experts [...] du fait des problèmes éthiques et sociaux soulevés » (ALM).

C'est le 19 juin qu'en réponse à une question orale d'un député de Haute-Garonne[86], qui souhaite savoir si, en l'absence de toute thérapeutique contre le SIDA, une campagne de prévention non pas morale mais médicale sera mise en œuvre, le premier ministre Laurent Fabius annonce que le gouvernement a décidé de rendre obligatoire test de dépistage sur les dons du sang.

« [...] Avec le SIDA, nous sommes en effet devant un fléau qui pourrait s'étendre. La transmission par transfusion sanguine représente la menace que le SIDA, qui ne touche actuellement qu'un nombre limité de personnes, se transmette plus largement dans la population. C'est pourquoi je pense, comme vous, qu'il faut agir.

La première étape a été la découverte par des chercheurs français du virus LAV, responsable du SIDA.

La deuxième étape a été la mise au point rapide d'un test de dépistage très fiable. En outre, un accord industriel et scientifique entre Pasteur et Sanofi vient d'être conclu pour permettre de satisfaire, dès cette année, les besoins français de dépistage, puis à partir de cette avance, d'exporter ce produit dans le monde entier.

La question qui nous est posée aujourd'hui même est celle-ci : devons nous, oui ou non, rendre obligatoire le test de dépistage du SIDA pour tous les donneurs de sang ?

---

86 Louis Lareng, professeur de médecine à Toulouse et responsable des problèmes de santé au parti socialiste.

Après beaucoup de réflexions, nous avons décidé de rendre ce dépistage obligatoire. La généralisation, qui interviendra rapidement, représentera, je dois le dire à l'Assemblée nationale, un coût pour la collectivité d'environ 200 millions de francs par an pour quatre millions de dons du sang. Mais il m'a semblé en conscience que tel était le coût à payer pour éviter que plusieurs centaines de personnes, chaque année, puissent développer le SIDA. C'est aussi le prix à payer pour que des milliers de personnes dans le monde soient indemnes et pour que des millions de bénéficiaires de dons du sang aient confiance.

La troisième étape de cette lutte contre le SIDA sera l'étape de la vaccination. Un accord vient d'intervenir entre le ministère de la recherche et de la technologie, l'Institut Pasteur, Mérieux et la société Transgène.

La quatrième étape, que nous espérons tous, sera celle de la guérison des malades déjà atteints. Des travaux sont réalisés par une équipe de Pasteur. Nous ne pouvons pas encore évaluer scientifiquement leurs résultats, mais je veux rendre hommage à toutes nos équipes de chercheurs.

Se pose enfin une très difficile question. En effet, en attendant que les chercheurs aient totalement abouti, il y aura, avec le dépistage obligatoire, des personnes qui apprendront qu'il y a une réaction positive dans le test pratiqué sur leur sang, et pourtant ils ne seront probablement que 10% à avoir réellement cette maladie. Faut-il les informer au risque de les mettre en garde sans raison ? Le comité national d'éthique penche, dans un rapport très intéressant, pour l'affirmative. Je souhaite recevoir sur ce point un avis encore plus détaillé et c'est pourquoi j'ai chargé un groupe d'experts de me remettre ses conclusions dans quelques semaines. C'est une question très difficile car il nous faut remporter une bataille contre les fausses peurs. Mais en même temps si on cachait les menaces, cela pourrait faciliter la progression de la maladie [...] »

Quelle politique pour les produits antihémophiliques ? le CNH du 19 juin

Le 19 juin, le LNS enregistre les protocoles de fabrication des concentrés chauffés du CTS de Lille (ALM). À cette date, Lille produit environ 25% du facteur VIII, 24% du cryolyophilisé et 16% du PPSB français. Le LNS signale au CNTS qu'il ne peut faire de même pour les siens, le dossier ne comportant pas de preuve de l'inactivation virale (ALM). Ce dossier sera complété, et les protocoles du CNTS seront provisoirement enregistrés le 28 juin (CICJR, 1998).

Quelques jours plus tôt, le CTS de Lille a proposé aux autres centres de fractionnement la cession à titre gratuit de sa technologie de chauffage (OBJ, p. 231). Strasbourg et Bordeaux sont déjà en contact avec Hyland, qui leur communique les résultats des essais effectués dans ses installations belges sur leurs concentrés dans le courant du mois (IGAS préparatoire, 1991).

Le 19 juin se réunit le groupe de coordination transfusion-hémophilie, devenu Comité national de l'hémophilie. C'est sa première réunion dans une forme élargie (quelques médecins d'hémophiles provinciaux ont été nommés) et approuvée par les pouvoirs publics. Y partici-

pent, au titre du RTF, les responsables des deux principaux producteurs de dérivés thérapeutiques français (Dr Garretta, Pr Goudemand) et le directeur de l'INTS (Pr Salmon), ainsi que les présidents de l'ADTS (Dr Chassaigne) et de la SNTS (Pr Ducos). Le LNS est représenté par le Dr Chippaux, la FFDSB par son président, M. Caissial. Au nombre des médecins traitants d'hémophiles, on compte les Drs Allain, Gazengel, Larrieu et Sultan (Paris), Boneu (Toulouse), Bosser (Chambéry), Cazenave (Strasbourg), Donadio (Montpellier), Parquet-Gernez (Lille) et Verroust (La Queue lez Yvelines). L'AFH est représentée par MM. Graeve, Leroux et Mauvillain. Selon le compte-rendu, le Dr Garretta rappelle que

> *« les travaux du comité doivent éclairer dans le domaine de l'hémophilie la CCTS, qui pourra donner son avis en toute connaissance de cause. Il n'est donc pas apparu nécessaire que l'administration soit représentée dans ce comité, dont le rôle doit être essentiellement technique et scientifique ».*

Le Pr Larrieu fait le point des activités du groupe d'experts dans le domaine des essais cliniques. Plusieurs protocoles sont en cours : comparaison du PPSB chauffé et du Feiba chauffé pour le traitement des hémophiles avec inhibiteurs, du concentré CNTS non chauffé contre un produit chauffé en matière de prévention de l'hépatite non-A non-B, d'un concentré non chauffé contre trois concentrés chauffés chez les sujets présentant des signes de déficit immunitaire (depuis juillet 1984), effet du PPSB chauffé sur l'incidence des hépatites non-A non-B et celle des séroconversions LAV (depuis mai 1985).

> *« Une nouvelle fraction à risque viral diminué par chauffage étant disponible pour l'importation, il a été proposé un protocole ouvert concernant un certain nombre de malades, soit vierges, soit n'ayant jamais eu d'augmentation des transaminases. Le but est double : évaluer la transmission des virus des hépatites non A non B chez ces sujets vaccinés contre l'hépatite B ; vérifier l'absence de séroconversion pour le virus LAV. Des protocoles similaires concernant les fractions chauffées préparées à Lille et à Paris ont été envisagés. Le traitement des hémophiles [séronégatifs] a été longuement discuté lors des dernières réunions du groupe de travail. Une recommandation a été formulée concernant la nécessité impérative de l'utilisation des produits chauffés disponibles en France pour le traitement de ces malades ».*

Le Pr Larrieu indique en conclusion :

> *« le groupe de travail bénéficie d'une très large autonomie au sein du comité et d'une indépendance totale sur le plan scientifique ».*

Le Dr Allain présente l'état de la distribution des dérivés thérapeutiques. La consommation moyenne de facteur VIII a atteint 28 000 unités par hémophile A traité, chiffre proche de ceux de Grande-Bretagne (34 000) et d'Italie (30 000). La production française de facteur VIII a augmenté de 58%, celle de cryolyophilisé diminuant de 14%. La production de cryocongelé a

beaucoup augmenté, mais la demande ayant stagné, ces produits ont été fractionnés[87].

> *« Les perspectives de 1985 sur la base des 5 premiers mois semblent confirmer la tendance 1984 : on assistera à une baisse de distribution du cryolyophilisé et à une augmentation sensible mais moindre qu'en 1984 du concentré de facteur VIII, la production totale étant du même ordre qu'en 1984. Ces projections ne tiennent pas compte de la préparation de concentré de facteur VIII chauffé qui occasionnera une perte de rendement et possiblement une baisse de la production totale. »*

Les importations ont diminué de 50% en 1984, pour atteindre 6 millions d'unités ; 37% de ces produits avaient subi une inactivation virale et ont été utilisés dans le cadre des protocoles d'études cliniques.

> *« Les chiffres obtenus en 1985 laissent prévoir une utilisation globale des concentrés VIII importés du même ordre qu'en 1984 mais 65% correspondent à des produits chauffés utilisés pour la poursuite des essais cliniques démarrés en juillet 1985 ».* Quant au facteur IX, *« une partie de la production nationale sera soumise à une procédure d'inactivation virale en 1985. Deux essais cliniques, l'un chez les hémophiles B, l'autre chez les hémophiles A avec inhibiteurs, permettront d'évaluer l'efficacité clinique de cette inactivation sur les virus non A non B et LAV ».*

Le comité estime à l'unanimité qu'il est impératif de mettre en place immédiatement le dépistage des anti-LAV chez les donneurs, et au plus tard début juillet 1985.

> *« [S'agissant des] fractions coagulantes à risque viral diminué, à l'unanimité le comité estime qu'il est impératif que ces produits soient mis à la disposition des utilisateurs dans les délais les plus brefs. Une période intermédiaire de quelques semaines, où ces produits coexisteront avec des fractions non chauffées et non utilisées, est acceptable dans la mesure où la production de ces fractions non chauffées est arrêtée au niveau des centres de fractionnement et où il ne s'agit que du délai nécessaire pour les étapes de modification de technologie. Dès maintenant, des fractions chauffées françaises ou d'importation doivent impérativement être distribuées aux hémophiles anti-LAV négatif. Ces fractions doivent avoir fait la preuve in vitro de l'efficacité du traitement d'inactivation vis à vis du virus LAV/HLTV-III. Compte tenu du risque industriel et de la perte de rendement, l'augmentation de 20% du prix de cession des produits chauffés est indispensable dès leur mise en cession officielle. »*[88]

---

87 En 1984, les 7 centres de fractionnement producteurs ont cédé 33,8 millions d'unités de concentrés (FVIII), dont 18 millions (53%) pour le CNTS et 8,6 (25%) millions pour Lille, et 24,2 millions de cryolyophilisés (FVIII), dont 8,1 millions (34%) pour le CNTS et 5,9 (24%) millions pour Lille. Sur les 24 millions d'unités de PPSB cédées, 12,4 l'ont été par le CNTS (52%) et 3,9 par Lille (16%).

88 Selon Casteret (1992), le Pr Goudemand signale lors de la réunion que Lille produit désormais des concentrés chauffés.

Le comité estime enfin nécessaire que tous les hémophiles soient testés vis à vis du LAV/HTLV-III (ALM)[89].

Le RTF face au dépistage et aux produits chauffés : la CCTS du 20 juin

Le 20 juin, au lendemain de l'annonce faite par Laurent Fabius et de la réunion du comité national de l'hémophilie, la CCTS se réunit et traite notamment des problèmes relatifs au SIDA. Y participent notamment les Prs Ducos, Goudemand, Streiff, les Drs Garretta, Genetet, Chassaigne, Meyer, Saint-Paul, Brunet ainsi que Mme Pierre, G. Toussaint (DGS), les Drs Chippaux (LNS), Broyelle (IGAS), le Dr Habibi étant invité.

Sur le rapport du Dr Genetet, qui indique que les directeurs d'ETS regrettent que les travaux de la CCTS demeurent confidentiels, le Pr Ducos rappelle que la Commission a pour rôle de conseiller le ministre, et donc est tenue à une certaine réserve ; certains rapports pourraient cependant être diffusés. Il est donc décidé que l'ADTS diffusera les informations sur le travail de la commission après avis de l'administration.

Le Pr Ducos félicite ensuite le Dr Habibi pour la qualité du rapport du groupe de travail, et signale que le travail de validation des trousses de dépistage a été effectué dans délai très bref :

> *« ceci constitue un exemple probant de la capacité du réseau transfusionnel de résoudre les problèmes qui se posent à lui ».*

Insistant sur les recommandations du rapport, le Dr Habibi précise qu'il faut que les donneurs à risque continuent à s'abstenir de donner après la mise en œuvre du dépistage, que selon le sous-groupe concerné *« l'ensemble des trousses ont à peu de choses près des performances équivalentes »* et que le dépliant d'information remis aux donneurs doit être actualisé. Le coût du dépistage a été évalué entre 40 et 50 F[90].

Le Pr Ducos

> *« se déclare satisfait des propos du premier ministre annonçant la mise en œuvre du dépistage systématique [bien que] surpris que la décision soit intervenue avant la réunion de la commission. Il a relevé que le coût du dépistage est évalué à 200 millions par le premier ministre. Il est impensable de croire que les ETS pourraient faire face à cette charge nouvelle sans recettes supplémentaires. Plusieurs points sont à examiner concernant notamment le problème de la création de postes pour les centres à gestion hospitalière, la conduite à tenir vis-à-vis des donneurs dépistés LAV+. Le mise en place effective du dépistage devient une nécessi-*

---

89 Le compte rendu est approuvé à l'unanimité lors de la séance suivante, le 30 octobre (ALM)

90 Quatre participants à cette réunion de la CCTS appartenaient au groupe de travail de la SNTS réuni autour du Dr Habibi : le Dr Chippaux, le Dr Brunet, le Dr Toussaint (DGS) et un représentant de la FFDSB.

té urgente, car on sait maintenant que le receveur d'un produit sanguin comportant des anticorps anti-LAV fait à chaque fois une séroconversion et que 50% des hémophiles ont une sérologie positive. »

Une brève discussion s'engage sur le coût du dépistage, et les problèmes de personnel. Le Dr Broyelle indiquant que

« la diffusion du test en dehors des centres de transfusion sanguine est indispensable car autrement les groupes à risque seront incités à se présenter dans les ETS pour être dépistés ; l'élimination des donneurs à risque apparaît délicate surtout dans les DOM où [il y a de nombreux originaires d'Haïti] »,

le Pr Ducos ramène la discussion aux

« modalités pratiques et notamment financières du test. [Les représentants de la DGS et de la DSS] indiquent que les mesures pratiques de mise en œuvre sont bien avancées mais pas encore arrêtées. Il est difficile d'en parler aujourd'hui. Il se pose la question de la date d'application. MM. Ducos et Garretta déclarent que la date de mise en œuvre doit être la plus rapide possible. La date du 1er juillet devrait être retenue ».

La nécessité de préciser que le don du sang ne comporte aucun risque pour le donneur est rappelée par plusieurs intervenants. Le Dr Habibi indique :

« La conduite à tenir vis à vis des donneurs positifs a été un thème de réflexion délicat pour le groupe de travail. Un des arguments du comité d'éthique pour dire la vérité au donneur est que toute personne qui fait faire une analyse biologique doit en connaître le résultat. Dans ce cas particulier, il ne semble pas y avoir de relation directe entre la découverte du marqueur et la maladie. Seulement 10% de personnes dépistées séropositives feront ultérieurement un SIDA. On risquerait donc d'inquiéter à tort 90% des [séropositifs] qui n'étaient en plus pas demandeurs de ce résultat. Il faut cependant mettre en balance que la maladie est mortelle à 100% et qu'il existe une possibilité de contamination de la famille. Pour préserver la famille il semble nécessaire de donner cette information. Le défaut d'information pourrait d'ailleurs ensuite être reproché au réseau transfusionnel. Le remboursement du test devrait être inscrit à la nomenclature pour les personnes qui ne sont pas donneurs de sang. M. Ducos pense que cette dernière proposition est irréaliste actuellement. Le test de dépistage pourrait par contre être assimilé à un test Elisa coté BM70. »

Une discussion s'engage sur la prise en charge des personnes dépistées séropositives (mode d'information, liaison avec le médecin traitant, suivi médical). Le Dr Brunet indique notamment qu'une réflexion à ce propos est en cours au ministère. Le Dr Genetet *« est persuadé que les directeurs d'ETS qui ne doivent pas être pris pour des incompétents sont tout à fait capables d'établir le dialogue avec leurs donneurs. Ils savent l'attitude qu'ils doivent adopter ».* Le Dr Habibi rappelle que la position du rapport est très nette : information objective

fournie au donneur avec la confidentialité nécessaire, dans un contexte médecin-malade. La Commission approuve cette position, et juge nécessaire que la diffusion rapide et intégrale du rapport. Elle émet le vœu suivant :

1. *« La mise en place du dépistage doit être faite le plus tôt possible ;*
2. *Les moyens financiers et en personnel doivent être donnés aux ETS pour leur permettre d'effectuer ce dépistage. Les instructions nécessaires doivent être données pour que les ETS à gestion hospitalière puissent recruter du personnel de laboratoire supplémentaire ;*
3. *Des mesures doivent être prises pour que le remboursement de l'examen soit également pris en charge pour les personnes autres que les donneurs de sang ;*
4. *Les instructions nécessaires doivent être données aux établissements de soins pour assurer la filiation des unités de sang transfusées et des receveurs ;*
5. *Il est souhaité la mise en place d'une structure médicale pour le suivi des donneurs positifs en relations avec les ETS, certains d'entre eux pouvant assurer ce suivi. »*

« M. Brunet tient à faire une communication sur la collecte de sang dans les prisons. Dans certaines prisons, la moitié des détenus sont des toxicomanes. Compte tenu des problèmes de sécurité, l'interrogatoire ne peut être effectué dans des conditions satisfaisantes. Il apparaît actuellement peu raisonnable de collecter du sang dans des lieux où la moitié de la population appartient à des catégories à risque. Les centres de transfusion sanguine qui continuent de telles collectes doivent s'entourer de précautions en demandant une présélection des donneurs à partir des dossiers médicaux des détenus et en faisant passer une véritable visite médicale. M. Saint-Paul indique qu'il effectue actuellement une étude sur les prisonniers entrant à Bois d'Arcy, un taux de 16% de séropositifs a été trouvé. Il s'agit pour l'instant de résultats partiels. Mme Broyelle indique que les catégories de population ne sont pas identiques dans toutes les prisons. Il apparaît cependant difficile de se fier uniquement à la sérologie quand existe la notion de population à risques. La commission souhaite qu'une information, qui pourrait être faite par l'intermédiaire de l'ADTS, soit donnée aux centres sur ces sujets »[91].

La CCTS donne un avis favorable au projet d'arrêté complétant par la détection des anticorps anti-LAV la liste des analyses devant être effectuées sur chaque prélèvement (in IGAS-IGSJ,

---

91 À cette date, sur les 13 responsables d'ETS siégeant à la CCTS, 6 procèdent à des collectes en prison : Toulouse (Pr Ducos), Lille (Pr Goudemand), Nancy (Pr Streiff), Rennes (Dr Genetet), La Rochelle et Tours (Dr Chassaigne), où la dernière collecte a lieu le 23 mai 1985. Parmi les 7 autres, le CNTS et Versailles (Dr Saint Paul) ont interrompu ces collectes en 1983, Strasbourg en janvier 1984, Saint-Brieuc en janvier 1985. 3 autres ETS représentés (PTS de Belfort, Dreux et Clichy) n'ont jamais prélevé en prison (IGAS, IGSJ, 1992, Annexes 8 et 9).

1992, Annexe 111).

Le Dr Garretta informe ensuite la CCTS de la reconnaissance du comité national de l'hémophilie et rend compte de ses travaux[92]. Il indique que le comité a défini plusieurs objectifs, concernant notamment la nécessité de dépister les anticorps anti-LAV chez les hémophiles.

> *« La question s'est posée concernant la façon dont devait s'effectuer la transition pour les produits chauffés. Est-il possible de continuer d'utiliser des produits non chauffés éventuellement contaminés par le virus du SIDA en attendant que la montée en régime des produits chauffés se fasse ? Le comité s'est déclaré prêt à accepter une phase intermédiaire courte à condition qu'une limite soit fixée. Il faut savoir que la possibilité de ne pas avoir de lots contaminés est très faible (4,5 x 10^{-5} dans le cas d'une fréquence de 2‰ donneurs anti-LAV+ et pour des lots regroupant le plasma de 5 000 donneurs. Il est dans ces conditions indispensable que les hémophiles LAV- soient traités avec des produits chauffés. Actuellement tous les nouveaux jeunes hémophiles sont entrés dans le protocole de traitement avec les produits chauffés.*
>
> *Mme Broyelle tient à appeler l'attention des centres de fractionnement sur les nouveaux procédés de fabrication dont les garanties de sécurité vis à vis des maladies transmissibles sont à examiner de très près. M. Goudemand indique que cette question se pose pour le procédé de fabrication des immunoglobulines par chromatographie intégrale. M. Chippaux rappelle que le LNS a dans ses missions la charge d'enregistrer les protocoles de fabrication et de contrôle des produits sanguins. Le LNS accorde la plus grande importance au problème de la chromatographie. Il s'était montré assez réticent envers cette nouvelle technique par rapport au procédé à l'éthanol. Les produits chauffés doivent faire l'objet d'un protocole de fabrication déposé au LNS pour enregistrement. M. Garretta précise qu'au CNTS toutes les immunoglobulines ont une phase de traitement à l'alcool avant orientation pour une préparation spécifique ».*

La CCTS examine ensuite les indications et la tarification des produits sanguins dépourvus d'anticorps anti-CMV, qui permettront de réduire la contamination des patients immunodéprimés par le CMV (in IGAS, 1991, Annexe 23).

Des décisions à leur application...

La difficile mise en œuvre de la décision du dépistage annoncée par le premier ministre

Rendant compte de l'annonce faite le 19 juin par le premier ministre à l'Assemblée nationale, *Libération* note que *« rien n'a filtré néanmoins du calendrier de mise en pratique de ces*

---

92 6 participants à cette réunion de la CCTS assistaient la veille à la celle du comité national de l'hémophilie : les Prs Ducos et Goudemand, les Drs Garretta, Chassaigne et Chippaux, et M. Caissial.

tests » et que la question de l'attitude à tenir vis à vis du donneur *« reste en suspens, en dépit des multiples interventions du comité d'éthique et des responsables de la transfusion »* (20/06/85).

Dans une interview à TF1, le Dr Rozenbaum déclare :

> *« Actuellement, parmi l'ensemble des malades atteints du SIDA, le SIDA post-transfusionnel ne représente que 1%. Et on peut s'étonner : pourquoi aujourd'hui on va dépenser 200 millions de francs pour après tout n'intervenir que sur 1% des malades, alors que le reste des malades pose de très grands problèmes. Et puis, il y a un autre aspect qui est très important, c'est sur tous les gens qui vont être dépistés de cette manière, il n'y a pas actuellement de moyen de les explorer de manière correcte, et c'est pour ça que cette mesure prise isolément, sans mesures d'accompagnement, me paraît poser plus de problèmes qu'elle ne peut en résoudre. Je crois que c'est très important... c'est important cet aspect des choses, éliminer le SIDA post-transfusionnel c'est bien, mais c'est 1% des malades alors qu'aujourd'hui le nombre de cas de malades augmente et que l'on va augmenter le problème en dépistant des gens qui n'ont rien demandé à personne » (in OBJ, 1999, p. 165).*

Dans *Le Monde*, le Dr Escoffier-Lambiotte observe que la déclaration de L. Fabius met fin aux hésitations des responsables de la santé, et qu'elle implique, outre le dégagement des fonds nécessaires, la mise en place de structures d'accueil et de suivi des donneurs positifs,

> *« et surtout l'ouverture, hors des banques du sang, de centres réservés au dépistage pour les personnes dites à risque. [...] Lorsque les banques du sang américaines ont entrepris, sans doute trop hâtivement en février et mars dernier, de procéder à des tests systématiques de dépistage, une pagaille indescriptible en a résulté, conduisant à la fermeture de certaines d'entre elles, assaillies par de soi disant "donneurs" qu'elles souhaitaient précisément écarter [et l'on a du annoncer en hâte l'ouverture de centres spécialisés pour les donneurs à risque] ».*

Elle précise que le dossier d'agrément légal du test de Pasteur *« est constitué depuis longtemps »* ; Pasteur-Production-Sanofi a déjà commencé à livrer plusieurs pays étrangers et notamment l'Allemagne, la Belgique, la Suède, l'Italie, l'Espagne et certains pays africains et est prêt à répondre à toutes les demandes. Dans la bataille de concurrence qui s'annonce, Pasteur est bien placé, car son test comporte une double épreuve : sa précision est tout à fait remarquable alors que les tests étrangers ont un pourcentage d'erreurs non négligeable (5%). Elle indique enfin que le temps d'incubation de la maladie est long, et que

> *« [les chercheurs] n'ont encore jamais observé la disparition spontanée d'une atteinte virale objectivée par un test positif. L'affirmation de certaines autorités selon lesquelles 10% seulement des sujets [séropositifs] auront la maladie ne semble donc pas fondée en l'état actuel des connaissances » (21/06/85).*

Un long article du *Figaro* présente une liste de questions réponses sur le SIDA, dans laquelle on indique notamment qu'un nombre important de personnes sont porteuses du virus sans

faire de maladie, que la transfusion est une voie de contamination beaucoup moins fréquente que la voie sexuelle, que les quatre tests disponibles ont une sensibilité et une spécificité équivalentes et sont fiables à 99%, que l'on estime à 0,1 à 0,3% le taux de donneurs séropositifs. Le taux de séropositivité s'élève en Afrique centrale (13%), chez les homosexuels (35% à Londres) et chez les hémophiles :

> *« de nombreuses études, un peu partout dans le monde, montrent que chez les hémophiles traités avec le facteur VIII, 30% à 50% pouvaient avoir une sérologie positive. »*

À propos de la séropositivité, on n'est pas certain qu'elle signifie présence du virus, et qu'il y a présomption de contagiosité en l'absence de recul suffisant. De même manque-t-on de données pour se prononcer sur la signification de la séropositivité à terme (22/06/85).

Dans *Le Matin*, le secrétaire d'État à la santé répond aux questions d'AM Casteret sur les suites de l'annonce de Laurent Fabius[93]. Il souligne la rapidité de la décision, insiste sur la nécessité d'une bonne coordination au niveau régional dans la mise en œuvre du dépistage : ce dernier sera appliqué immédiatement dans les centres les plus exposés, puis généralisé au fur et à mesure dans toute la France, pour devenir systématique *« dès la fin des vacances d'été »*. S'agissant du financement, les dispositions qui seront prises seront fonction de l'importance des ETS

> *« Les plus gros pourront éponger plus facilement ce surcroît de manipulations alors que les plus petits risquent de souffrir de l'effort que nous allons leur demander. Pas de règles générales donc, mais des décisions ponctuelles ».*

Le ministère est favorable à l'information du donneur séropositif ; quant à la mise en place de centres de diagnostic distincts des ETS, la décision sera prise dans quelques semaines (21/06/85).

Le *Quotidien du médecin* titre *«Les fabricants de test [sont] sur la ligne de départ »*. Alors que le Dr Weisselberg indique que l'enregistrement des tests par le LNS est imminent, Organon annonce qu'il peut mettre 6 millions de tests à disposition des ETS, et Abbott n'annonce aucune limite quantitative (son usine de Chicago en produirait 2,5 millions par mois en juin).

> *« À Diagnostic Pasteur, les capacités de production restent pour le moment "information confidentielle". Toutefois, indique-t-on, dès 1986 la firme française qui espère prendre 40% du marché français pourrait avoir distribué globalement 10 millions de tests (plusieurs pays européens, dont l'Allemagne, la Belgique et*

---

93 Quel plan allez-vous suivre pour mettre en œuvre effectivement le dépistage ? Les crédits nécessaires seront-ils débloqués rapidement, certains CTS publics s'inquiètent ? Que comptez vous faire vis à vis des séropositifs ? Allez vous recommander les mêmes précautions aux donneurs de sperme ou d'organes ? Quand estimez-vous que le dépistage sera possible partout en France ?

l'Italie ont déjà bénéficié de la livraison du test Pasteur). Il reste entendu en France que les centres de transfusion s'orienteront en toute liberté dans leurs choix commerciaux, la libre concurrence étant la règle comme pour tout autre réactif de laboratoire ».

Selon l'article, la DGS estime que le dépistage sera généralisé avant la fin de l'été : les capacités de réponse des centres sont très hétérogènes, compte tenu de leurs dimensions fort variables.

« De ce fait, il est donc probable que l'on disposera, du moins pendant une certaine période, de dons du sang plus ou moins "sûrs" en ce qui concerne le risque de transmission du SIDA. Les dons positifs seront détruits ou utilisés à des fins de recherche. Par contre, s'agissant des stocks de sang actuellement disponibles, on ne peut envisager ni de les tester, ni de les écarter systématiquement, compte tenu des besoins quotidiens et du risque de pénurie ».

Demeure enfin le problème de l'information du donneur. Le journal a recueilli l'opinion des Drs Habibi et Pinon sur l'annonce du premier ministre. Le premier est satisfait, et pense que la mise en œuvre sera rapide. Le second juge qu'il s'agit là de déclarations d'intention, et que les problèmes financiers et logistiques ne sont pas résolus.

Dans un encart, le *Quotidien du médecin* signale qu'avec la France, la RFA est le seul pays à avoir décidé d'instituer un dépistage obligatoire des dons du sang qui entrera dans les faits vraisemblablement en octobre. Le Danemark à décidé de ne pas faire un tel dépistage, et la Grande-Bretagne semble s'orienter vers cette position. En Belgique, seuls les nouveaux donneurs et les donneurs à risque feront l'objet d'un dépistage, ce qui équivaut à tester 50% des dons. L'Italie, l'Espagne et la Suisse prendront leur décision fin 1985. Aux USA, seuls les dons du secteur public ou parapublic recueillis par la Croix rouge font depuis quelques mois l'objet d'un dépistage (soit 50% des dons) (21/06/85).

Le 21 juin, le LNS délivre à Pasteur Diagnostics l'attestation d'enregistrement de son kit Elavia. La veille, R. Dedonder, directeur de l'Institut Pasteur, a informé le premier ministre du différend qui s'aggrave avec les autorités américaines. En effet, le Patent Office vient d'enregistrer le brevet des NIH (Pr Gallo), malgré le dépôt antérieur de la demande de Pasteur. *« Le problème de la priorité du LAV et de ses brevets [est] au cœur de la bataille économique sévère »* dont vont faire l'objet les tests de diagnostic. Le lendemain, il sollicite l'aide du ministère de l'industrie (CICJR, 1998).

Le 23 juin, *Le Monde*, sous le titre *« Sida : l'inquiétude des médecins »* analyse de façon détaillée le rapport du groupe de travail de la SNTS[94]. En une, il met en exergue la recomman-

---

94 F. Nouchi estime, dans une note que *« l'intérêt [du rapport] est tel qu'il serait opportun de le diffuser largement au corps médical et non aux seuls directeurs de centres de transfusion sanguine ».*

dation des 34 spécialistes d'informer le donneur de sang séropositif, et insiste sur leur inquiétude à propos de la sous-estimation de l'ampleur de la maladie, due à la longue incubation de la maladie et au non suivi des donneurs.

> *« Par ailleurs, certaines études font apparaître qu'au sein de certains groupes à risque, les hémophiles en particuliers, plus de 90% des personnes auraient été en contact avec le virus du SIDA. C'est pourquoi ils proposent la mise en place, le plus rapidement possible, d'un impressionnant dispositif d'information et de prévention. Cela va du gel de certains stocks de produits sanguins à usage thérapeutique fabriqués avant la mise en place du dépistage, jusqu'à la création de structures de consultation ouvertes au public. »*

Revenant sur le détail du rapport, F. Nouchi indique *« d'emblée se trouve posée le problème de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins »*. Il cite la recommandation du rapport sur les *« stocks de plasma constitués avant l'application du dépistage »*[95], ainsi que celle relative au traitement inactivant le virus LAV par chauffage, *« objectif prioritaire à atteindre dans les délais les plus brefs »* ; en effet, *« certains porteurs du virus ont une sérologie négative et certains tests peuvent donner des résultats faussement négatifs »*. Il cite les recommandations relatives à l'information et au suivi du donneur séropositif, nécessitant la création d'une structure centralisée.

> *« Un cas particulier, celui des polytransfusés et des hémophiles. Le pourcentage de séropositivité LAV étant très élevé dans ces deux groupes, les auteurs du rapport préconisent chez ces personnes un dépistage systématique du SIDA »*

En conclusion, F. Nouchi estime que la communication au donneur du résultat d'un test positif constitue *« un casse-tête éthique hors du commun »* (23-24/06/85).

Le *Quotidien du médecin* signale que le test de dépistage de l'Institut Pasteur vient de recevoir l'agrément du LNS :

> *« [ce test] pourra donc être livré aux banques du sang qui en feront la demande. [...] On peut penser que les trois autres firmes nord-américaines [...] obtiendront sous peu leur autorisation de commercialisation. Cette dernière décision des autorités françaises, apparemment différée, pourrait être interprétée comme un message adressé à leurs homologues nord-américains : on sait en effet qu'outre Atlantique seuls Abbott et Organon ont reçu l'agrément de la FDA, le dossier [de la filiale de Pasteur] paraissant "traîner" un peu trop au goût des responsables français. »*

---

95 Le rapport parle en fait du *« délicat problème des stocks de plasma lyophilisé »*, ou plasma sec. Ce produit poolé peut être stocké plusieurs années ; une quinzaine de CTS le produisent en France.

Le journal indique aussi que la Belgique vient de décider de rendre obligatoire le dépistage systématique des dons (24/06/85).

Le 25 juin, le Dr Netter, qui vient de recevoir copie d'une note du ministère de l'industrie à F. Gros[96], explique au Dr Weisselberg qu'il n'a pas qualité pour mener une négociation avec la FDA sur un enregistrement concomitant du test Pasteur aux USA et du test Abbott en France, et qu'en l'absence d'arguments technique et en restant dans le cadre du décret sur les réactifs, il ne peut différer au delà du 1er juillet l'enregistrement du test Abbott, sauf instructions contraire de sa part (ALM).

Lors d'un conseil d'administration de Diagnostics Pasteur, on indique *« Abbott devrait être autorisé pour le 15 juillet. Nous le sommes d'ores et déjà mais nous ne sommes pas en bonne situation sur le prix »* (OBJ, 1999, p. 145).

Au même moment, plusieurs responsables du RTF manifestent leur impatience de voir le dépistage instauré.

À l'Assistance Publique de Paris, les directeurs d'ETS réunis le 26 juin pour un comité d'hémobiologie jugent peu souhaitable de devoir utiliser un matériel différent pour le dépistage de l'anti-LAV et pour celui de l'HBsAg[97]. Un responsable de l'AP-HP signale au cabinet du secrétaire d'État à la Santé que les directeurs des ETS de l'AP-HP préfèrent le test Abbott, mais qu'ils mettront rapidement en œuvre le test de dépistage.

Le 27 juin, Le Pr Ducos s'inquiète auprès du Pr Roux, d'Edmond Hervé et de Georgina Dufoix pour s'inquiéter des retards dans la mise en œuvre de l'annonce du premier ministre. Au DGS, il écrit :

> *« Je suis très préoccupé par la gravité de la situation dans laquelle nous nous trouvons placés. Nous savons en effet que tous les jours nous injectons des produits sanguins provenant de sujets anti-LAV positifs qui provoqueront une séroconversion chez le receveur qui pourra à son tour contaminer ses proches. De combien de SIDA serons-nous responsables ainsi ? Chaque jour qui passe aggrave notre inquiétude, celle des médecins, celles des malades (des hémophiles surtout) et de leur famille, des donneurs et même du grand public [... ?...] Je crains également les conséquences juridiques de ce qu'on pourrait appeler notre carence collective ». (transc. part. in Greilsamer, 1992 ; Express [20/3/97]).*

Au secrétaire d'État à la santé :

> *« La décision [du 19 juin] a mis fin à une campagne de presse très regrettable car elle a alarmé les receveurs de produits sanguins et démobilisé les donneurs de sang. Mais depuis quelques jours nous sommes à nouveau d'objet de sollicitations*

---

96 Le contenu de cette note n'est pas connu. Selon toute vraisemblance, il s'agit d'une note relative à la « guerre des brevets » qui vient de s'ouvrir

97 Sur les 10 ETS de l'AP-HP, 8 ont recours, pour le test de l'hépatite B, à du matériel Abbott, et 2 à du matériel Organon.

de plus en plus pressantes de médecins, d'hémophiles, de donneurs, qui ne comprennent pas que nous ne puissions leur dire la date de début de ce contrôle et le silence ministériel à ce sujet. Certes nous sommes très conscients de l'effort financier important [que représente le dépistage] puisque les budgets des ETS ne peuvent supporter les frais correspondants. Mais ne serait-il pas plus onéreux pour le budget de l'État de laisser, par omission, la dissémination du virus se poursuivre, avec de nouveaux cas de SIDA, des souffrances (et des pertes de journées de travail !...) qui auraient pu être évités. Et cela l'opinion publique le sait et ne peut rester sans réagir, peut-être violemment. En attendant, nous assistons à une nette diminution de la fréquentation des collectes de sang et à la veille des départs en vacance cela peut devenir dramatique dans certaines régions [...] » (ALM).

À la ministre des affaires sociales :

« Bien que la chose ait été démesurément grossie par les médias, le SIDA, vous le savez, représente un risque sérieux pour les malades recevant des transfusions sanguines. »

Or, aucune mesure d'application n'a suivi l'annonce du premier ministre ;

« Chaque jour nous sommes harcelés d'appels téléphoniques en provenance de médecins, de familles d'hémophiles, de donneurs de sang [...] Nous avons beaucoup de mal à contenir leur impatience, voire leur indignation, et notre situation va rapidement devenir intenable si une décision n'est pas prise d'urgence [...] »

Il souhaite qu'une décision soit prise avant le 4 juillet, date de réunion du bureau de la SNTS, et demande une audience (ALM).

Le 27 juin, le Dr Netter signale au Dr Weisselberg (avec copie à F. Gros) que *« près de 100% des laboratoires de l'Assistance publique réclament le réactif Abbott »*, concluant *« d'où l'intérêt de différer l'autorisation jusque vers le 4-8 juillet pour permettre à Pasteur de prendre une part de marché à partir du 1er juillet »* (OBJ, 1999).

Fin juin, une série de réunions se tiennent entre la DGS, la DSS et la DH pour définir les modalités de financement du dépistage[98]. Un dispositif où le CNTS jouerait le rôle de centrale d'achat est envisagé, ce qui permettrait de garantir une part de marché à Diagnostics Pasteur et d'orienter le financement public exclusivement sur l'utilisation de son test Elisa : l'assurance maladie verserait une dotation au CNTS, qui revendrait les tests aux ETS à prix coûtant. La DGS souhaite en outre que le test soit inscrit à la nomenclature, ce qui permettrait son remboursement lorsqu'il est effectué dans les laboratoires d'analyse. Soucieuse de préserver son indépendance, l'AP-HP suggère que ce rôle de centrale d'achat soit confié à sa pharmacie centrale (OBJ, 1999).

---

98 Selon OBJ (1999), ces réunions n'ont pas fait l'objet de compte rendus. Seules des notes manuscrites sont parfois disponibles.

Lors de l'une de ces réunions, le 27 juin, P. Baudry, conseiller au cabinet de G. Dufoix, s'oppose à l'inscription du test de dépistage à la nomenclature, exigeant que seul le financement du dépistage des dons du sang soit abordé. Sur ce point, la DSS estime qu'une convention entre le CNTS et la CNAM ne pourra pas être rapidement mise en œuvre, et préfère une augmentation du prix de cession exclusivement réservée aux ETS utilisant le test Pasteur. Cette solution apparaît peu réaliste à Mme Pierre :

> *« Cette solution juridiquement contestable et qui supposerait un sérieux "habillage" n'est possible que si Pasteur peut fournir le marché français à 100%. Or, jusqu'ici, les représentants de Pasteur avaient estimé pouvoir fournir 25% à 30% du marché. La mise en œuvre de la solution DSS suppose donc un engagement ferme et écrit de Pasteur que M. Baudry doit demander à M. Weber [...] La DGS propose que le CNTS centralise les achats et les redistribue avec une subvention, mais M. Weisselberg préfèrerait charger de ce rôle un autre organisme comme la Pharmacie centrale des hôpitaux » (ALM).*

Le 28 juin, le Dr Chassaigne, président de l'ADTS, envoie un télex au premier ministre lui faisant part de sa « *stupeur* » d'apprendre que la décision de financement du dépistage n'est pas prise, et lui demandant d'intervenir pour que les mesures d'application soient immédiatement prises. Ce télex est annoté par L. Fabius (« *pour exécution urgente et me rendre compte* ») et transmis avec la mention « signalé » à F. Gros et Ph. Calavia. (CICJR, 1998).

Le 28 juin, F. Gros rend compte à L. Schweitzer d'une réunion consacrée à la mise en place de la commission chargée de réfléchir aux problèmes posés par l'information des donneurs. Elle serait mandatée par lettre du secrétaire d'État à la santé, et devrait rendre ses conclusions pour le 20 juillet *« de façon à mettre en place le dispositif avant la fin du mois »*. Il propose que cette commission étudie aussi

> *« la nécessité d'établir d'autres centres de dépistage que les CTS pour éviter l'afflux de donneurs désireux de se faire dépister et la conduite à tenir vis à vis des donneurs détenus qui sont les fournisseurs les plus fréquents du sérum dans certains établissements transfusionnels. »*

Cette lettre est visée par L. Fabius qui donne son accord (ALM). Le 8 juillet, E Hervé demandera à un petit groupe d'experts

> *« d'examiner les conséquences [du dépistage des dons du sang] qui identifiera vraisemblablement plusieurs milliers de donneurs séropositifs [...] Au cas où l'opportunité d'informer les sujets séropositifs serait reconnue, il conviendra de définir la nature et les modalités de l'information à apporter à la personne et à son médecin, les modalités du suivi médical et les structures permettant de l'assurer » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 118).*

Le 29 juin, le Dr Habibi et les directeurs des principaux ETS de la région parisienne adressent un courrier à Laurent Fabius pour l'informer qu'ils *« ont estimé de leur devoir d'appliquer*

dès les premiers jours du mois de juillet le dépistage systématique » à tous les dons recueillis dans la région.

> *« Nous considérons en effet qu'avec la distribution désormais officiellement autorisée des réactifs nécessaires à ce dépistage, toute temporisation serait préjudiciable à la santé publique et ne pourrait qu'accentuer les inquiétudes et les craintes qu'expriment déjà depuis plusieurs mois les opérés, les malades et le corps médical à l'égard de la transfusion sanguine. Nous avons le regret de constater que malgré votre déclaration du 19 juin [...] et les conclusions du groupe de travail national de travail [remises le 30 mai], l'administration publique n'a pas à ce jour fixé sa position en termes d'obligation et de financement des dépenses supplémentaires générées par ce dépistage. Estimant que notre responsabilité éthique, médicale et professionnelle nous interdit de différer davantage la mise en œuvre de cet examen à laquelle nous sommes préparés depuis plusieurs semaines, nous vous demandons de bien vouloir faire prendre, avec effet immédiat, les décisions d'application qui, visant à éviter à nos établissements les graves difficultés budgétaires et de fonctionnement ainsi engendrées, nous permettrons de poursuivre cette action de sauvegarde de la santé publique » (ALM).*

Le 1er juillet, visée par L. Fabius, cette lettre est transmise par L. Schweitzer à B. Pêcheur avec la mention « *Traiter de façon TTU* » (CICJR, 1998).

A l'AP-HP, suite à une réunion des responsables d'ETS, la direction des achats leur communique le prix négocié avec Pasteur pour le kit anti-LAV, soit 12 F, comprenant la mise à disposition de l'appareillage nécessaire et proposant une utilisation groupée avec le test Monolisa de dépistage de l'HBsAg. En réponse à cette note, le directeur du CTS de Bobigny lui indique :

> *« Certes, Diagnostic Pasteurs est actuellement le seul autorisé, cependant je tiens à vous signaler que les propositions des firmes concurrentes Abbott d'une part, Organon d'autre part étaient très nettement inférieures à celle de Pasteur : Organon en particulier proposait le test à 9 francs, ce prix incluant la mise à disposition de l'appareillage » (OBJ, 1999).*

Le 11 juillet, le directeur de l'AP-HP rappelle aux directeurs de ses ETS que

> *« Seuls pourraient être achetés par notre administration les tests faisant actuellement l'objet d'une autorisation délivrée par le ministère chargé de la santé publique. »*

Le 5 juillet, F. Gros écrit à L. Schweitzer à propos du conflit sur les brevets.

> *« Le premier ministre a souhaité que l'on veille soigneusement aux intérêts de la France en matière d'exploitation du nouveau test du SIDA, tant au plan de la santé publique, cela est évident, qu'à celui de la commercialisation à l'étranger. Or, comme j'ai déjà eu l'occasion de le souligner, la bataille des brevets vient de s'engager de façon très brutale [...] Si le brevet NIH/Gallo n'est pas attaqué, cela peut ruiner définitivement toute exploitation du kit de dépistage et du futur vaccin français [...] Il existe un risque de voir le test Abbott (Gallo) inonder le marché français puisque nous ne pourrons retenir longtemps au LNS l'homologation. [...] [De plus] les services publics, telle l'Assistance publique, ont eu l'indélicatesse de commander tous leurs tests chez*

Abbott, geste que je trouve personnellement bien douteux ».(in CICJR, 1998 et Nouvel Observateur [25/02/99])

L. Schweitzer annote ce document : « *Scandaleux. Cela est corrigé, heureusement* ».

Le 8 juillet, la DGS saisit le cabinet d'E. Hervé du problème du financement du dépistage. Sa note, rédigée par le Dr Brunet, indique qu'il faut répondre à deux exigences : permettre la mise en route rapide de cette action, et donner la priorité à l'industrie nationale. Trois modalités sont envisageables : une augmentation uniforme du prix du sang (à écarter car Diagnostics Pasteur ne peut couvrir seul le marché français), une augmentation sélective du prix du sang pour les seuls ETS utilisant le test Pasteur (à écarter) et la création d'un marché national d'approvisionnement, confié au CNTS qui pourrait « *moduler la répartition en fonction de l'augmentation des capacités de production de Pasteur* » (CICJR, 1998).

Le 9 juillet, la DSS et la DGS parviennent à un accord. G. Toussaint en rend compte par une note manuscrite à Mme Laroque :

> « *Vous trouverez ci joint l'arrêté rendant obligatoire le dépistage prêt à la signature. La date du 1er octobre a été retenue pour laisser à tous les ETS (notamment les petits) le temps de s'organiser sur le plan pratique. Cependant, il doit être possible pour tous les centres qui désirent commencer tout de suite de pouvoir effectuer le dépistage. C'est pourquoi l'arrêté tarifaire a une date d'application fixée au 1er juillet 1985 [...] La DGS doit également préparer un projet de lettre au CNTS fixant le quota de Pasteur. [...] La DSS demande que nous justifions le chauffage des produits antihémophiliques concurremment au dépistage systématique. La fiche technique ci-jointe répond à cette préoccupation. Il faudrait ajouter que le rapport Habibi a conclu de façon positive à cette question et la CCTS du 20 juin s'est prononcée [en ce sens]* » *(ALM).*

La note technique complémentaire développe les arguments justifiant le chauffage et indique :

> « *Il semble admis par les différentes parties concernées (CTS, association des hémophiles) que la distribution des produits chauffés et non chauffés pourrait coexister jusqu'au 1er octobre pour permettre la montée en régime de la production des produits chauffés. À cette date, la distribution des produits non chauffés potentiellement contaminants devrait être impérativement arrêtée* » *(ALM).*

Le 12 juillet, une note mixte DGS/DSS propose au cabinet de G. Dufoix un système dans lequel le CNTS centraliserait les achats en réservant une part de 30% à 35% pour le test Pasteur, et l'augmentation du prix du sang ne bénéficiant qu'aux ETS s'approvisionnant au CNTS. Les projets d'arrêtés associés prévoient l'obligation du dépistage et du chauffage à partir du 1er octobre (ALM).

Divers responsables d'ETS s'adressent au premier ministre pour réclamer une mise en œuvre rapide de sa décision annoncée le 19 juin. (OBJ, 1999) Le 9 juillet, le Pr Goudemand réclame

l'inscription à la nomenclature du test de dépistage. *« Il ne faudrait pas que faute du remboursement de cette recherche, les sujets à risque viennent donner leur sang dans les ETS ».* Cette analyse doit être menée dans de nombreux cas, et les ETS ne peuvent indéfiniment pratiquer ces analyses de façon gratuite (ALM).

Le 17 juillet, dans un dossier consacré par *Le Monde* au SIDA, le Dr Escoffier-Lambiotte interroge le Pr Gallo :

> *« Peut-on se faire une idée de ce que sera l'avenir de ceux qui ont un test positif ? "La positivité du test signifie que l'individu a rencontré le virus, comme le manifeste la présence d'anticorps. Si le test est sûr [bien fait et confirmé] la présence du virus lui-même est quasiment toujours détectée et confirmée. Dans ce cas, et en tenant compte de la très longue incubation, 6% à 7% de ces sujets développeront la maladie dans l'année ; 15% à 20% dans les trois ans qui suivent. Notre recul est insuffisant [...] pour pouvoir en dire plus. Beaucoup, bien qu'ayant rencontré le virus, ne feront jamais la maladie".*

Le Pr Gallo se déclare optimiste quant à la réalisation d'un vaccin, s'il apparaît que les individus contaminés développent des anticorps agressifs contre le virus. Si l'on ne trouve pas de tels anticorps neutralisants, les difficultés seront grandes.

Le dossier évoque longuement la concurrence entre l'équipe du Pr Gallo et *« les trois pastoriens »*[99] dans le domaine scientifique (le Pr Gallo, dans un entretien, reconnaît l'antériorité française) et économique. Un encart intitulé *« La guerre des brevets »* juge *« stupéfiant »* que le brevet du Pr Gallo pour la culture du HTLV-III ait été rapidement enregistré alors que la demande de l'Institut Pasteur, déposée huit mois plus tôt, n'a toujours pas été examinée, situation dont les conséquences sont *« inacceptables »* et *« dont se préoccupe au plus haut niveau le gouvernement français ».*

Le traitement des hémophiles et les difficultés posées par la double distribution

Le 19 juin, alors que le LNS vient d'agréer son procédé de chauffage, le contrôle qualité du CTS de Lille a déclaré conforme son premier lot de concentré de facteur VIII chauffé (IGAS, 1991, Annexe 31).

Le 25 juin, l'AFH adresse un courrier à tous les hémophiles, les invitant à subir un dépistage de l'anticorps anti-LAV, et les informant que des produits inactivés sont disponibles, et que leur emploi sera bientôt généralisé. Le courrier comporte un texte intitulé *« Mise au point et recommandations à propos du SIDA »* :

> *« Devant la présentation souvent déformée et peu scientifique faite par la grande presse des problèmes liés au SIDA, les conseillers médicaux et les responsables*

---

99 JC Chermann, F. Barré-Sinoussi et L. Montagnier

de l'association ont jugé nécessaire de vous informer le plus simplement possible de l'état actuel des connaissances sur les risques connus et les risques éventuels, ainsi que sur les précautions à prendre tant pour éviter d'être contaminé que pour limiter toute propagation [...]

Les injections de produits sanguins, et en particulier les fractions antihémophiliques préparées à partir d'un grand nombre de donneurs peuvent entraîner un contact avec des virus, y compris avec le virus LAV/HTLV-III, associé au SIDA. Cette contamination peut être décelée par des tests et l'on dit alors que le sujet est "séropositif" pour le virus.

Le pourcentage d'hémophiles A ou B polytransfusés séropositifs est élevé. Les risques encourus par les hémophiles anti-LAV positifs de développer un SIDA ou une de ses formes cliniques semblent faibles, et les facteurs favorisants sont encore mal connus. Il ne faut donc pas s'inquiéter inutilement d'une séropositivité au LAV.

Cependant, il est important que chacun tienne compte des recommandations suivantes :

1. *TOUS les hémophiles doivent être examinés le plus rapidement possible pour les anticorps anti-LAV/HTLV-III, en s'adressant à leur centre de traitement. Les centres, laboratoires ou hôpitaux qui ne disposeraient pas de ces tests peuvent s'adresser aux centres régionaux ou nationaux de transfusion ou de traitement.*
2. *Ces tests seront répétés régulièrement, en fonction du régime transfusionnel.*
3. *Les hémophiles ayant une sérologie positive seront suivis dans un centre de traitement de l'hémophilie sur le plan clinique et biologique [qui] leur indiquera les précautions à prendre pour éviter un risque éventuel de contamination de leur entourage [notamment lors des injections. Elles sont proches de celles relatives à l'hépatite B, et doivent être scrupuleusement respectées].*
4. *Le virus LAV étant transmissible par voie sexuelle, il est recommandé que les tests sérologiques soient pratiqués chez les femmes d'hémophiles. En effet, la grossesse chez les épouses séropositives pourrait favoriser l'apparition d'un SIDA, aussi bien chez la mère que chez l'enfant.*
5. *Des fractions antihémophiliques à risque viral diminué [chauffés] sont dès à présent disponibles. Ces fractions DOIVENT, dès maintenant, être IMPÉRATIVEMENT utilisées chez les hémophiles séronégatifs, avant que leur emploi soit étendu à tous les patients dans les délais les plus brefs. »*

Le courrier précise que ce texte est destiné à leur faire prendre conscience de l'importance à subir un test de dépistage. Il ajoute :

« Vous noterez que, dès à présent, de nouveaux concentrés éliminant tout risque de contamination sont disponible. La généralisation de leur emploi devrait pouvoir intervenir très rapidement. Nous vous demandons de nous signaler les pro-

blèmes que vous pourriez rencontrer dans la réalisation du test de dépistage ou dans l'obtention des produits traités en vue de diminuer le risque de transmission virale. Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, à nos sentiments dévoués et vigilants ».

Le 26 juin, une note du Dr Garretta indique la politique suivie par le CNTS pour la distribution de produits chauffés :

« Nos prévisions de distribution 100% pour ces produits sont aujourd'hui de début juillet pour le PPSB chauffé CNTS et de fin juillet pour le [facteur VIII] chauffé CNTS. Durant une période intermédiaire, il convient de gérer au niveau des cessions la présence simultanée de produits chauffés et non chauffés et des ruptures de stock de produits CNTS.

La distribution des produits non chauffés reste la procédure normale, tant qu'ils sont en stock. En cas de demande spécifique, en particulier pour des receveurs ayant une sérologie anti-LAV négative, la distribution de produits chauffés est autorisée dès réception de cette note. La facturation devra être mise en attente, l'autorisation officielle de distribution et l'augmentation des prix de cession n'étant pas encore obtenues. Ce dernier point (+20%) devra être communiqué à nos interlocuteurs et la régularisation devra être faite dès que cela sera possible [...].

Sauf incident, les ruptures de stocks de produits CNTS ne concerneront que le [facteur VIII] chauffé. Dès maintenant, du facteur VIII chauffé d'importation est disponible (Immuno) et nous disposerons probablement courant juillet de facteur VIII chauffé français (Lille). Les produits sont et seront à distribuer selon la même attitude que pour le facteur VIII CNTS, pour la phase de présence simultanée avec les produits non chauffés, et en systématique après l'épuisement des stocks de produits non chauffés.

Ces consignes concernent toutes les demandes provenant de France qui nous seront faites. »

Le Dr Garretta demande à être informé chaque jour des tendances, *« afin que nous puissions réagir immédiatement en cas de besoin »*[100].

Le 3 juillet, au CTS de Tours dirigé par le Dr Chassaigne, membre de la CCTS et président de l'ADTS, une note de service indique deux nouveaux produits, le PPSB chauffé et le super-VIII chauffé, seront disponibles à partir du lendemain.

« Jusqu'à ce que ces deux produits aient complètement remplacé le PPSB et le super VIII non chauffés, je vous demande de me prévenir (ou M. Chassaigne) lorsque vous aurez à en distribuer. En effet, les produits chauffés doivent être ré-

---

100 reproduction partielle in Riedmatten et Roberto, 1992, Annexe 20, complétée par une transcription in Massenet, 1992, p. 78.

servés aux hémophiles HTLV négatifs, dont vous trouverez la liste ci joint[101] » *(ALM).*

Au CNTS, le Dr Habibi précise les conditions de distribution des produits anti-hémophiliques :

« Les fractions coagulantes correspondant aux protocoles d'essais cliniques doivent être distribués comme par le passé à Cabanel et à Orsay. La distribution des concentrés chauffés aux hémophiles hors protocole doit être assurée si ces malades sont anti-LAV négatifs. En l'absence de cette [information] le problème doit être soumis dans l'ordre de priorité aux Drs Girard, Ferrer le Cœur, Vergoz[102] *ou moi-même qui, après avoir contacté le médecin traitant, précisera l'attitude qui devra être adoptée par la distribution.*

Pour les malades connus anti-LAV positifs, les concentrés non chauffés doivent être utilisés jusqu'à épuisement des stocks. Toute demande insistante de produits chauffés par les hémophiles doit être transmise à l'un des médecins susmentionnés, qui après évaluation de chaque cas particulier, précisera l'attitude à adopter par la distribution. [...] Par prudence et sauf cas particuliers, le volume des commandes de produits chauffés ne devra pas excéder les doses nécessaires pour un mois de traitement » (in IGAS, 1991, Annexe 28)

Le 4 juillet, le Dr Chataing, secrétaire général de l'ADTS envoie à tous les ETS une copie du rapport Habibi et la lettre d'information ADTS-SNTS. Cette dernière indique :

« Lors de sa réunion du 20 juin 1985, la CCTS a traité le problème du SIDA. De ses travaux, il ressort :

- *que très rapidement, début juillet, des mesures économiques pourraient être prises en ce qui concerne le dépistage (prise en charge du surcoût, possibilités de recrutement...). Les CTS sont priés d'ores et déjà de prévoir la mise en œuvre des moyens nécessaires pour l'application de ces mesures.*
- *que les mesures d'éviction des donneurs à risque doivent être poursuivies, même lorsque les tests sont effectués en routine. À ce sujet, les plus grandes précautions doivent être prises lors des collectes en milieu carcéral, qu'il est du reste souhaitable d'éviter dans la mesure du possible.*
- *qu'en ce qui concerne les hémophiles :*
  - *les CTS préparent des produits chauffés : Lille et le CNTS ont déjà cessé toute production de produits non chauffés*
  - *en l'attente de l'épuisement des stocks, les nouveaux hémophiles et les hémophiles anti-LAV- seront transfusés soit en cryoprécipités congelés anti-*

---

101 La liste fait apparaître, pour 11 des 20 hémophiles signalés, des dates de tests négatifs s'échelonnant du 15/02/84 au 27/03/84). Tours fait partie des centres ayant participé à l'enquête MIR.

102 Le Dr Vergoz est responsable du centre de traitement des hémophiles de l'hôpital Saint-Antoine, le Dr Ferrer le Cœur est son adjointe. Ils sont destinataires de la note du Dr Habibi.

LAV-, soit en produits chauffés.

La commission avait chargé le Dr Habibi d'un rapport qu'il nous est apparu utile de vous diffuser » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 114).

Le 5 juillet, le Pr Boneu, responsable du laboratoire d'hématologie du CTS de Toulouse ainsi que de la structure locale de traitement des hémophiles[103] écrit au Pr Ducos :

« Je suis actuellement contacté par un grand nombre d'hémophiles à la suite de la circulaire du 25 juin qu'ils ont reçue de l'AFH et qui concerne les problèmes de la sérologie LAV et du traitement par les produits chauffés. Je crois de mon devoir de vous informer des réactions que cette circulaire suscite parmi les hémophiles dont nous avons la charge.

Comme vous le savez, nous n'avons pas attendu cette circulaire pour nous préoccuper de ce problème et la grande majorité de nos hémophiles sévères sont d'ores et déjà testés en anti-LAV : environ 60% des patients sont séropositifs. Cette circulaire préconise l'utilisation des produits chauffés chez les hémophiles LAV négatifs. J'attire votre attention sur le fait que cette règle dont on comprend le bien fondé nous oblige à classer notre population d'hémophiles en deux groupes et de réserver les produits à faible potentiel contaminant à un groupe. Si certains hémophiles LAV+ avec un courage et un sens de la responsabilité admirable acceptent de s'injecter des produits qui ont des chances d'être contaminés pour permettre aux autres LAV- de bénéficier des produits chauffés, ce n'est pas le cas de tous. Certains refusent l'idée de continuer à s'administrer des produits pouvant être contaminants. On ne peut que les comprendre.

Il a été envisagé d'interdire la délivrance de produits non chauffés à partir d'octobre 1985 en raison du risque de contamination virale. Il paraît aujourd'hui inacceptable de continuer aujourd'hui de le faire sous prétexte que la disponibilité française est insuffisante. Ma conscience professionnelle me dicte qu'il est nécessaire d'interdire dès aujourd'hui la délivrance des produits non chauffés pour tous les hémophiles quitte à importer massivement et de façon transitoire pendant 1 ou 2 mois les produits chauffés auxquels les hémophiles peuvent prétendre en attendant que le réseau transfusionnel soit autosuffisant. Je suis convaincu qu'il y a là matière à scandale si les médias s'emparent de cette affaire et l'ensemble des médecins transfuseurs et responsables d'hémophiles seront accusés à juste titre de négligence.

En conséquence, je vous demande de faire état de cette lettre auprès des autorités compétentes pour que la distribution des produits non chauffés soit immédiatement arrêtée au profit des produits chauffés de fabrication française ou étrangère » (ALM).

Le 11 juillet, le Pr Ducos adresse à Mme Pierre une copie de ce courrier, et lui explique :

---

[103] membre du conseil national de l'hémophilie, il a participé à la réunion du 19 juin.

« Le bruit fait autour du SIDA a causé les rumeurs que vous connaissez, mais ceux-ci viennent d'être aggravés par une circulaire que le président de l'AFH a cru devoir adresser à l'ensemble de ces membres. Ceux qui étaient déjà informés par le canal de leur centre de traitement régional ou leur médecin l'ont peut-être bien reçu, mais d'autres ont découvert des problèmes qu'ils comprennent mal et qui leur ont été exposés d'une façon qui me paraît trop brutale. Parmi les réactions, l'une d'elles est de ne plus vouloir accepter de produits non chauffés. Beaucoup d'hémophiles ont rapporté le petit stock de sécurité dont ils disposaient à domicile, et je suis très inquiet pour faire face aux demandes de produits chauffés dans les semaines à venir Je crains en effet que nous ne puissions faire admettre aux hémophiles LAV+ qu'ils peuvent recevoir actuellement et pour quelques mois encore des produits non chauffés. Qu'arriverait-il si la production française de produits chauffés n'était pas suffisante pour suivre la demande ? Il me paraît important de penser à cela dès maintenant sans attendre la survenue éventuelle d'incidents. Bien entendu, il me paraît tout à fait licite de continuer à leur proposer des cryoprécipités congelés à condition qu'ils soient préparés à partir du sang de donneurs [dépistés][104]. [...] Le Pr Boneu a toujours eu des positions très modérées en ce qui concerne les revendications des hémophiles (qui ne sont pas toujours justifiées) [...] ne peut plus en conscience continuer à faire pression sur les hémophiles pour qu'ils acceptent des produits dont il est persuadé de la nocivité. Je ne suis pas loin de partager son avis » (ALM).

Le 17 juillet, la presse annonce que le CRTS de Lille a mis au point une technique de « neutralisation thermique » du virus du SIDA dans les concentrés antihémophiliques.

« Le procédé a été validé [par le Pr Luc Montagnier et] par le LNS, et depuis une semaine, le CTS de Lille délivre des produits antihémophiliques débarrassés d'une éventuelle contamination. "Pour le moment, nous fournissons également les autres CTS, mais il faut que ceux-ci soient rapidement à même de prendre le relais en maîtrisant eux-mêmes la technique", déclarait mercredi à l'AFP le Dr Burnouf [coinventeur de la technique] » (AFP, 17/07/87).

L'AFP cite Gérard Mauvillain, responsable de l'AFH :

« "Il était temps qu'une telle barrière intervienne, car les risques de transmission du SIDA par voie sanguine sont considérables pour les hémophiles [...] La mise au point de ce procédé est une bonne nouvelle pour nous, à condition que tous les hémophiles puissent bénéficier de ces produits chauffés et que l'on détruise les stocks existants, qui n'offrent pas les mêmes garanties" [M. Mauvillain] demande par ailleurs que tous les hémophiles puissent savoir s'ils sont ou non contaminés, pour pouvoir agir en conséquence et prendre les précautions qui s'imposent. "Actuellement tous les hémophiles peuvent bénéficier du test de dépistage, mais cer-

---

104 Il précise que son centre ajoute le dépistage de l'anti-HBc et des ALT élevées pour la préparation des cryos.

tains CTS se refusent à dire à l'intéressé s'il est négatif ou positif ». (AFP, 17/07/87).

Le *Quotidien du médecin* rappelle que les hémophiles sont les premiers exposés au risque du SIDA par transfusion : dans certaines régions, 60% des hémophiles sont séropositifs.

> *« À Lille, où les fractions sont d'origine autochtones, 12% à 15% des hémophiles seulement présentent des anti-LAV. [...] Depuis une semaine, le CRTS délivre des fractions débarrassées d'une éventuelle contamination [par chauffage des concentrés dans leur conditionnement]. »*

Le procédé a été validé par le Pr Montagnier, qui précise que le LAV/HTLV-III est sensible à la chaleur, mais que la lyophilisation augmente sa résistance. L'article conclut que les hémophiles devraient bénéficier dans quelques semaines d'une *« sûreté quasi totale »*. Quelques jours plus tard, le *Quotidien du médecin* signalera que le CNTS a également mis au point une technique de chauffage, qui intervient au cours du processus de fabrication.

> *« D'un commun accord avec l'équipe de Lille, la production de facteurs non chauffés a été arrêtée il y a quelques semaines. Cependant, l'utilisation du stock de facteurs non chauffés et de facteurs chauffés depuis juin devrait être une situation transitoire qui doit normalement prendre fin le 1er octobre de cette année » (24/07/85).*

Dans *Libération*, on indique que les hémophiles vont pouvoir recevoir des produits nécessaires à leur survie sans risquer d'attraper simultanément le SIDA.

> *« Comme des milliers d'autres hémophiles, Jean Péron Garvanoff s'est vu convoqué, en compagnie de sa femme, au CTS qui l'approvisionne pour y subir le test de dépistage du virus du SIDA. Depuis, en dépit des exhortations du Comité national d'éthique à une totale franchise à l'égard des intéressés, pas de réponse. Plus grave, lorsque Jean est allé à Paris chercher ces fameux concentrés chauffés, indemnes de tout virus lié au SIDA, le Centre de transfusion, possédant pourtant ces produits sanguins, n'a pas voulu lui en donner "Pour moi, c'est clair : il n'y a, pour l'instant, pas assez de produits chauffés. On les réserve aux sujets dont le test de dépistage est négatif afin de ne pas les infecter. Ce refus équivaut, pour moi, à la réponse que je n'ai pas obtenue... Qu'est ce que je dois faire maintenant ?" Les hémophiles sont pour le moins concernés par la question : 75% des hémophiles américains seraient porteurs d'anticorps. En France, une récente étude réalisée à l'hôpital Cochin[105] révèle "60% de positivité sur 63 hémophiles parisiens", plus particulièrement exposés il est vrai. A l'AFH, un seul commentaire à l'annonce de ces mesures : "Enfin". Légitime impatience que commente le président Leroux : "Ces techniques ont été mises au point aux États-Unis il y a deux ans. Mais face aux technologies américaines, les problèmes de protection-*

---

105 L'article précise en note de bas de page *« Communication de D. Mathez, J. Leibowitch et Y. Sultan. »*

nisme avaient pris le dessus". Le directeur du CNTS, Michel Garretta, reconnaît que "cette situation transitionnelle n'est confortable pour personne". D'ici la fin de l'été, tous les CTS devraient posséder ces fameux produits sanguins chauffés. Jean n'en perd pas son ironie : "Les produits sûrs arrivent ? Mais comme les carabiniers : trop tard" » (23/07/85).

Mi août, le Pr Moulinier, directeur du centre de fractionnement de Bordeaux précisera au directeur du CTS de Poitiers qui l'interroge :

«Les cryoprécipités que vous détenez et dont vous m'avez donné la liste ont été préparés à partir de plasma provenant de donneurs qui, à l'époque, n'étaient pas testés pour les anticorps anti-LAV. Le contrôle sur un témoin du lot n'aurait pas de signification en raison de la dilution d'un éventuel positif par le poolage avec des plasmas négatifs. Si vous avez des scrupules à les injecter aux malades, retournez-nous ces flacons, et nous vous les échangerons contre des cryoprécipités provenant de plasmas contrôlés anti-LAV négatifs » (in IGAS-IGSJ 1992, Annexe 132)

Le 25 juillet, le premier lot de concentrés chauffés produits par le CTS de Strasbourg avec le procédé d'Hyland est déclaré conforme par son contrôle qualité (IGAS, 1991, Annexe 31).

Au cours de l'été, le groupe MIR achève la rédaction d'un article présentant les résultats de la seconde étude prospective menée sur des hémophiles français[106]. Portant sur un sous-échantillon de 146 polytransfusés asymptomatiques de l'échantillon initial (128 hémophiles et 18 thalassémiques), elle a consisté en un suivi clinique et biologique d'un an en moyenne, de début 1984 à mars 1985. Il apparaît notamment qu'au début de l'étude, 31% des hémophiles étaient déjà séropositifs[107]. Pendant l'étude, 2 thalassémiques et 34 hémophiles ont séroconverti[108]. En conclusion, les auteurs notent que l'infection par le LAV chez les hémophiles est cliniquement silencieuse[109], et ajoutent :

« Nos données confirment des résultats antérieurs démontrant que la séroconversion n'est pas le résultat d'une immunisation par des antigènes viraux incomplets et non infectieux mais plutôt la marque d'une réplication du virus présent dans les

---

106 Le manuscrit sera remis le 26 septembre, et l'article publié en juillet 1986 (Allain coord., 1986). Parmi les membres du groupe mentionnés dans cet article, les Drs Allain (coordonnateur), Gazengel, Larrieu, Verroust et Bosser (médecins d'hémophiles), AM Couroucé et JY Muller (CNTS), et L. Montagnier, JC Chermann, F. Barré Sinoussi, C. Rouzioux et F. Brun Vézinet.

107 L'étude prévoyait initialement un suivi biochimique et clinique d'hémophiles initialement asymptomatiques. Le dépistage de l'anti-LAV a été effectué en cours d'étude, lorsque des tests ont été disponibles.

108 Soit 11% des 18 thalassémiques et 44% des 78 hémophiles séronégatifs début 1984. Parmi les hémophiles, 50% des hémophiles A, 41% des hémophiles B et 29% des hémophiles A avec inhibiteurs (traités avec du Feiba, de l'Autoplex et du PPSB) initialement séronégatifs ont séroconverti. Dans tous les cas, les hémophiles devenus séropositifs ont été davantage traités que ceux demeurés séronégatifs.

109 À la différence des receveurs de globules rouges, de sang et de plasma chez qui on observe rapidement des lymphadénopathies généralisées.

lymphocytes T[110]*. Il est possible que le [caractère mineur] des symptômes observés chez les hémophiles soit du au petit nombre de particules virales issues de quelques donneurs dont le plasma est fortement dilué dans de grands pools. Une possible atténuation de la pathogénicité du virus peut être liée aux procédures de purification et de lyophilisation [dans la processus de production des produits]* ».

La troisième étude, qui vise à tester l'effet de 4 concentrés différents, dont un non chauffé, sur les hémophiles présentant des anomalies immunologiques et des lymphadénopathies, est sur le point de s'achever. Les dépistages de l'anti-LAV effectués en cours d'étude ont fait apparaître que tous les hémophiles, sauf deux, étaient séropositifs. Les deux séronégatifs faisaient partie d'un groupe recevant des produits chauffés. Aucun des patients n'a développé de signes cliniques autres que des lymphadénopathies[111].

Quant au protocole transaminases, qui vise depuis septembre 1984 à tester l'efficacité d'un concentré Armour chauffé sur les hépatites non-A non-B par des mesures régulières des transaminases avec un groupe contrôle recevant des produits non chauffés, il semble s'être interrompu courant 1985.[112]

Les arrêtés du 23 juillet.

Fin juin, les données épidémiologiques françaises font apparaître 5 cas de SIDA chez des toxicomanes, et 3 chez des homosexuels par ailleurs toxicomanes. En Europe, notamment en Italie et en Espagne, une forte proportion des cas de SIDA est désormais observée chez des utilisateurs de drogues injectables (*BEH*, 34, 08/85).

Le 10 juillet, la mission interministérielle sur la toxicomanie adresse une note d'information à tous les organismes prenant en charge des toxicomanes :

« L'exemple américain a montré que les toxicomanes constituaient également une population à risque. Il semblait jusqu'à présent que ce n'était pas le cas en France : des études très récentes montrent au contraire que le virus se répand dans ce milieu. »

Au titre des mesures pratiques suggérées, la mission indique notamment qu'il n'est *« ni réalisable ni même souhaitable de proposer dans l'immédiat »* à tous les toxicomanes un dépis-

---

110 L'article fait référence au papier de Rouzioux & al. (1985a) relatif à l'absence de séroconversion chez les hémophiles traités avec des concentrés chauffés.

111 L'étude prend fin à l'automne 1985. Elle fera l'objet d'une publication en 1987 (Allain & al., 1987). Le Dr Sultan et F. Barre-Sinoussi font partie des signataires de cet article.

112 Le protocole transaminase n'a fait l'objet d'aucune publication. Selon OBJ (1999, p. 325-326), il s'achève en été 1985. Ce protocole ne comportait pas de dépistage de l'anti-LAV. Plusieurs des patients attributaires de produits non chauffés, testés dans le cadre des études MIR, étaient séropositifs avant d'intégrer l'étude transaminase. Lors de la réunion du CNH du 23 mai 1986, le Dr Gazengel fera état de deux séronconversion anti-LAV chez les receveurs de produits non chauffés. Parmi les hémophiles participant à ce protocole, certains étaient suivis à Necker (Dr Gazengel), à Cochin (Dr Sultan) et à La Queue lez Yvelines (Dr Verroust).

tage systématique et conclut :

> *« Le SIDA est une maladie mettant le plus souvent en jeu le pronostic vital mais c'est la forme la moins fréquente de l'infection par le virus LAV [...] Les sujets porteurs sains ne relèvent que d'un suivi médical régulier. Certains d'entre eux développeront peut-être le SIDA, mais aucun élément n'a de valeur prédictive » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 123).*

Le 22 juillet, le groupe d'experts interrogé par le ministère à la demande du Premier ministre remet son rapport sur l'attitude à tenir à l'égard des donneurs séropositifs[113]. Un préambule rappelle :

> *« l'apparition des cas de SIDA post-transfusionnels est la conséquence de l'accroissement de la fraction de population infectée par le virus responsable de cette maladie. La dissémination se fait en effet surtout par voie sexuelle, et les cas de SIDA post-transfusionnels ne représentent qu'environ 3% de la totalité des cas actuellement recensés en France. Il en résulte que si le dépistage au niveau de la transfusion est indispensable à la protection des receveurs de transfusion, il ne peut jouer qu'un rôle mineur dans le freinage de cette dissémination. Il importe donc d'agir rapidement, par delà le problème de la transfusion*[114] *».*

Considérant que la séropositivité *« n'a pas de valeur pronostique pour un individu donné »*[115], il juge cependant nécessaire d'informer le donneur du résultat du test : ce dernier, vraisemblablement porteur du virus, peut contaminer ses partenaires sexuels ; en outre, pour les femmes, les risques liés à la grossesse sont importants. *« Les mêmes raisons justifient que l'information soit également apportée aux receveurs de transfusion découverts séropositifs ».* L'information du sujet séropositif (le test ayant été confirmé par une méthode sensible) doit préciser que *« la probabilité de développer un SIDA est faible, les études actuelles montrant que la grande majorité des sujets séropositifs restent bien portant ».* Le rapport précise qu'il est nécessaire d'éviter que les ETS soient sollicités par des personnes uniquement désireuses de connaître leur état sérologique ; il faut donc mettre en place des structures de prise en charge des malades du SIDA, des séropositifs, des personnes à risque. Le test de dépistage doit être inscrit *« à terme »* à la nomenclature, et des mesures provisoires doivent en attendant

---

113 Il se composait de L Montagnier, W Rozenbaum, JC Gluckmann, B Habibi, JB Brunet et de deux juristes, l'un membre du Comité national d'éthique.

114 *« par l'information et la prévention destinées aux groupes où cette infection diffuse actuellement le plus vite, par la prise en charge des personnes déjà atteintes, par le développement de la recherche sur la maladie ».*

115 *« La probabilité [de développer le SIDA] est faible. Moins de 10% des individus séropositifs manifesteront la maladie dans un délai de 3 à 5 ans ».* Le rapport fait plus loin une analogie avec l'hépatite B : *« Le portage chronique de l'antigène HBs est source de complications qui peuvent être mortelles dans une faible proportion des cas ».*

permettre son remboursement[116].

Parallèlement aux travaux du comité d'experts, plusieurs réunions interministérielles se sont tenues du 12 au 22 juillet pour définir les modalités de la mise en œuvre du dépistage. Comme l'indique un compte-rendu global (in IGAS, 1991, Annexe 26), les mécanismes ad-hoc initialement envisagés ont été abandonnés :

> *« sur le mécanisme permettant d'assurer la protection de l'industrie nationale, plusieurs formules [ont été] examinées. [...] L'objectif étant d'assurer à Diagnostics Pasteur environ 35% du marché, grâce à un prix suffisamment rémunérateur pour lui permettre d'accéder aux marchés internationaux, ce résultat semble pouvoir être atteint en laissant jouer les règles du marché à condition que les ETS et notamment les plus grands d'entre eux ne soient pas dissuadés de s'approvisionner auprès de Diagnostics Pasteur. En matière de financement [...] le procédé retenu est un relèvement du tarif de cession [...] ».*

L'augmentation du prix de cession prendra en compte le coût du dépistage, et les pertes de rendement provoquées par le chauffage des concentrés anti-hémophiliques.

Ainsi que le rapporte un membre de la DSS à son directeur :

> *« Les discussions [du 22 juillet] entre la DGS et la DSS ont permis de mettre en évidence le fait qu'aujourd'hui un nombre important de CTS hospitaliers s'est prononcé en faveur du test Pasteur à l'instar des hôpitaux de Paris. Dans ces conditions et compte tenu du volume des commandes en cours, l'impératif industriel (35% du marché) a pu sembler assuré, un dispositif simplifié étant alors possible, la date d'application sera selon toute vraisemblance fixée au 1er août » (OBJ, 1999, p. 201).*

De son côté, le représentant du ministère des finances à ces réunions explique :

> *« Pasteur n'est pas capable de fournir d'ici 18 mois la totalité du marché français et se contentera de 35%. Il réserve des capacités de production à l'exportation. Nous avons réussi à faire écarter tout mécanisme trop lourd et trop voyant d'entente alors que le ministère des affaires sociales prévoyait un double système conventionnel particulièrement lourd. La direction des hôpitaux et les affaires sociales "s'arrangeront" auprès des ETS hospitaliers (45% de la collecte) et de quelques gros centres privés (Lille, Paris, Lyon) pour qu'à 80% environ ils utilisent Pasteur. L'objectif industriel est sauf. » (OBJ, p. 201).*

Une divergence subsistant entre les affaires sociales et les finances sur le prix du test à prendre en compte pour établir le prix de cession (15 F ou 20 F ?), Ph. Calavia demande l'arbitrage de L. Schweitzer, en lui précisant :

> *« Cette augmentation est décisive en terme de politique industrielle et ne doit pas être trop chichement calculée pour assurer à l'Institut Pasteur une place corres-*

---

116 Le rapport suggère aussi que la réglementation soit adaptée pour permettre aux ETS et aux centres antivénériens d'assurer le suivi médical des personnes concernées, et que le potentiel d'analyses biologiques des ETS puisse être mis au service des structures de prise en charge à créer.

pondant à 35-40% du marché français et lui permettre d'avoir une base sûre pour développer sa politique d'exportation [... ?...] Une décision urgente est attendue» (OBJ, 1999, p. 202).

F. Gros indique de son côté à L. Schweitzer

« Le cabinet du ministre des affaires sociales insiste pour que le ministre puisse annoncer dès demain, lors de la visite qu'elle fait à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, que les dispositions concernant l'arrêté de dépistage du SIDA prendront effet dès le 1er août » (CICJR, 1998).

Le cabinet du premier ministre arbitre en faveur du prix le plus élevé, et, le 23 juillet, le ministre de la solidarité, Georgina Dufoix, annonce la mise en place du dépistage sur tous les dons du sang[117].

Le lendemain paraît au Journal Officiel l'arrêté ajoutant le dépistage des anticorps anti-LAV à la liste des analyses devant être effectuées sur chaque prélèvement. Un autre arrêté relatif aux tarifs de cession augmente de 24,52 francs le prix de l'unité de sang total, du concentré de globules rouges et des concentrés unitaires de plaquettes ou de granulocytes. Il fixe le prix des concentrés chauffés (15% plus cher que les produits non chauffés) et précise que ces tarifs se substitueront, le 1er octobre, aux tarifs des dérivés non chauffés correspondants, qui *« ne seront plus pris en charge par les organismes d'assurance maladie lorsqu'ils auront été prescrits après cette date »*. Ces deux arrêtés doivent prendre effet le 1er août.

Le même jour, le LNS délivre à Abbott une attestation d'enregistrement de son test. Le test Organon sera enregistre le 31 juillet.

Une version initiale de l'arrêté tarifaire prévoyait, outre le déremboursement des concentrés non chauffés, celui des cryolyophilisés, produits non chauffés. Ces derniers produits ont été rayés du dernier projet, sans que l'on puisse savoir qui a procédé à cette modification (OBJ, 1999).

Dans une note interne au CNTS datée du 25 juillet, il est indiqué :

« Décision concernant une production de cryoprécipité chauffé : à la demande du Dr Garretta, l'arrêté qui vient de paraître au JO concernant les fractions coagulantes chauffées ne fait pas mention de la suppression de ce produit. Il est également mentionné que les produits non chauffés ne seront plus remboursés par le sécurité sociale à partir du 1er octobre, ce qui laisse au CNTS une marge de manœuvre pour une décision. » (ALM).

---

117 Début août, dans une note de synthèse, un membre de la DSS reviendra sur le processus interministériel de juillet : *« Les affaires sociales ayant constaté que le blocage des tests Abbott avait eu pour effet d'établir une base suffisamment solide pour Diagnostics Pasteur, une décision de ne rien faire si ce n'est de relever le prix du sang a pu être retenue le 22, le ministre pouvant se prévaloir de cette décision lors de sa visite du lendemain à la Pitié-Salpétrière »* (in OBJ, 1999, p. 151)

Quelques jours plus tard, dans un courrier au Dr Garretta, le Pr Ducos lui précise, à propos des cryolyophilisés :

> *« C'est volontairement qu'il n'avait pas été dans un premier temps parlé de ce problème, mais il sera nécessaire bien sûr maintenant de préciser les choses. Il faudra donc préciser que certains cryoprécipités ne sont plus acceptables » (OBJ, 1999).*

S'agissant de la mise en place de sites de dépistages alternatifs, une circulaire demande aux DDASS de prendre les mesures destinées à accueillir les membres de groupes à risque, à *« éviter que les personnes concernées ne s'adressent aux ETS pour effectuer le test sérologique de dépistage »* et à assurer le suivi des séropositifs. Les DDASS doivent s'assurer que dans chaque département, au moins une consultation externe hospitalière spécialisée en maladies infectieuses, vénérologie, hématologie ou médecine interne accueille ces consultants et peut procéder au test de dépistage.

> *« Pour le moment [il n'est] ni nécessaire ni même souhaitable d'organiser des consultations particulièrement réservées à cette seule fin. Il est primordial au contraire d'assurer aux consultants la plus grande discrétion sur le motif de leur visite » (Circ. DGS, 26/07/85).*

Rendant compte du rapport du groupe d'experts récemment remis, JY Nau notera que dans la série de ses propositions (parmi lesquelles il relève les centres de dépistage alternatif et l'inscription du test à la nomenclature), *« une seule mesure concrète a été prise : la création de six postes dans le service accueillant les malades du SIDA à la Pitié-Salpetrière »* (*Le Monde,*10/08/85).

Dans une interview à La Croix, le Dr Rozenbaum rappelle que le Sida est la forme la plus grave de l'infection par le LAV :

> *« [cette infection peut] donner des manifestations beaucoup plus bénignes. [...] De 3% à 7% [des personnes infectées évolueront vers un Sida], tandis que chez 30% à 40% ne s'observent que les manifestations mineures de la maladie. [...] Le Sida est une maladie très peu contagieuse [...] La transmission par transfusion sanguine concerne moins de 5% des cas de Sida » (26/07/85)*

Quelques jours plus tard, interviewé par le *Figaro*, il précise, à propos de la séropositivité :

> *« la seule chose que l'on peut dire, c'est [que les porteurs de l'anticorps] ont été en contact avec le virus [...] 3% à 7% auront le SIDA et 30% à 40% présenteront les signes mineurs de la maladie. Les autres n'auront aucun symptôme. [...] L'idée qui circule, c'est que le SIDA conduit inexorablement à la mort. C'est faux. [...] [Nous n'avons pas assez de recul pour parler de guérison, mais] il existe des rémissions que l'on peut qualifier de complètes. [Et] on a fait des progrès énormes pour soigner les infections opportunistes ».*

Des traitements par antiviraux (HPA23, interféron) sont en cours d'évaluation. Les raisons pour lesquelles certains, au contact du virus, développent la maladies sont inconnues. On évoque le terrain génétique, des agents infectieux jouant le rôle de cofacteurs.

> *« Deux autres suppositions semblent moins probables : le rôle d'un état immuno-déprimé sous-jacent ou alors le contact répété avec le virus » (02/08/85).*

Dans un dossier intitulé *« Faut-il avoir peur du Sida ? » l'Express* relativise l'ampleur de la maladie, rappelant notamment que le paludisme tue 4 millions de personnes par an. En matière de prévention, l'article indique que les hémophiles bénéficient désormais de produits chauffés grâce à un procédé mis au point à Lille. Un article du Dr Leibowitch revient sur le problème que pose la révélation de la positivité d'un test. *« [L'apparition de la maladie] (chez moins de 10% des porteurs dits positifs) reste et restera durablement imprévisible »*. Or, ses perspectives de guérison sont infimes. La révélation de la séropositivité *« constitue un cataclysme potentiel dans la vie du porteur d'anticorps »* sans aucun apport thérapeutique, avec le risque que des mesures discriminatoires soient prises à son égard. En revanche, il est indispensable d'exclure les dons séropositifs pour protéger les receveurs :

> *« La solution existe depuis plusieurs moins et n'aura été que retardée, injustement. Les tribunaux l'ont souvent rappelé, tout doit être mis en œuvre pour prévenir la contamination d'un receveur lors d'une transfusion sanguine. Depuis le 6 mars, les moyens techniques [de dépistage des donneurs] présumés contaminants sont accessibles pour le monde entier. Au 1er juillet, en dépit des informations selon lesquelles 0,5% des donneurs de la région parisienne étaient [séropositifs], un dépistage systématique n'était toujours pas appliqué dans la totalité des centres de transfusion, à Paris notamment. Que dira-t-on à ceux qui ont reçu du sang contaminé ? Ils sont près de 10 000 au moins aux États-Unis. Ce retard n'a aucune justification, pas même les hésitations des pouvoirs publics qui en vérité n'avaient pas leur mot à dire dans cette affaire. » (26/07/85).*

Le 1er août, alors que le dépistage systématique devient obligatoire, AM Casteret note que tout danger n'est pas écarté. Il y a d'abord la période pendant laquelle un donneur infecté n'a pas encore produit d'anticorps : la présence du virus est indécelable, ce qui justifie le maintien de l'éviction des donneurs à risques.

> *« En ce qui concerne les stocks de produits sanguins, aucun texte officiel ne précise les mesures à adopter face aux produits qui n'ont pas été vérifiés. Si la conservation des plaquettes sanguines ne peut excéder 5 jours, et celle des globules rouges 35 jours, en revanche le PFC se garde 6 mois. Les CTS sont-ils prêts à détruire tous ces stocks potentiellement contaminants ou à les passer au crible du test ? "Le CNTS, explique le Dr Garretta, a recommandé à tous les CTS de contrôler systématiquement tous les produits en stocks, excepté certaines fractions comme l'albumine ou les immunoglobulines qui ne transmettent pas le virus". Au*

mieux donc, dans les centres conscients du problème et suffisamment approvisionnés, cette mesure sera appliquée. Au pire, dans certains autres, les stocks seront encore écoulés sans vérification pendant encore quelques temps.

Le même type de problème se pose aux hémophiles, population particulièrement exposée [...]. L'arrêté signé par G. Dufoix précise qu'aucun produit non chauffé ne sera plus remboursé à partir du 1er octobre. Le traitement par la chaleur élimine en effet tout risque de contamination. En attendant le 1er octobre ? "Il faut inverser ce que nous faisions jusqu'à maintenant, estime le Dr Pinon du CTS de Cochin. Nous avions encore peu de produits chauffés et nous les réservions aux cas particuliers. Aujourd'hui, en attendant que toutes les fractions dont nous disposons soient convenablement traitées, nous devons utiliser au maximum et en priorité les produits chauffés, quitte à utiliser les autres en cas de rupture de stock et pour sauver une vie". Les hémophiles, qui depuis le début du SIDA font preuve d'un courage et d'une dignité remarquables au milieu de la panique générale, savent que pendant encore quelques mois l'alternance des produits chauffés et non chauffés est inévitable. Le Comité national de l'hémophilie formé par des malades, des donneurs et des médecins a simplement demandé que les produits chauffés soient distribués d'abord aux hémophiles séronégatifs (ceux qui n'ont pas été contaminés par le virus). Pour Robert M., cinquante-deux ans, hémophile, il n'est pas question de récriminer. "Nous savons que nous sommes en première ligne, mais les donneurs bénévoles nous sauvent tous les jours la vie. Parmi eux il y a toujours eu de nombreux homosexuels car ce sont des gens qui donnent facilement leur sang" ».

S'agissant de l'information du donneur séropositif, *« même si le porteur du virus a de grandes chances de rester porteur sain et de ne jamais être atteint du SIDA, il peut théoriquement transmettre la maladie à son partenaire sexuel »*. D'où, pour le comité d'éthique, la nécessité de l'avertir. L'article conclut :

« Aujourd'hui, [les médecins] sont beaucoup moins inquiets : le risque de contamination en dehors des groupes à risque est bien moins élevé qu'on ne pouvait le craindre. Paradoxalement, au moment où les médecins se calment, le grand public s'affole devant les chiffres, aidés en cela par de nombreux articles à sensation qui "ne font pas de l'information mais du scandale, soupire le Pr Gentilini. J'en constate quotidiennement les dégâts, parmi les malades et leur famille" » (Le Matin, 01/08/85).

Les prélèvements dans les prisons

Le comité de coordination Santé-Justice du 1er juillet traite des transfusions sanguines et du SIDA[118]. Le comité est informé d'un cas de SIDA post-transfusionnel dont a été victime un

---

118 Y participent pour la DGS, le Drs Brunet et G. Toussaint. On dispose du procès verbal [PV] (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 115) et des notes manuscrites d'une participante [NM] (IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 116)

patient ayant reçu du sang d'un prisonnier de Fresnes [NM & PV]. La moitié des détenus de Fresnes présentent des perturbations hépatiques, et sur 2 mois, 16% des nouveaux entrants à la prison de Bois d'Arcy sont séropositifs [PV]. Le Dr Espinoza signale que la majorité des ETS n'ont pas encore choisi ni acquis le test, et que sa généralisation n'interviendra pas avant septembre [NM]. La prochaine collecte à Fresnes n'aura lieu que si le CTS dispose du test [NM & PV] Le Dr Brunet estime qu'il faudrait arrêter les collectes. Le Dr Espinoza note que le taux de séropositifs n'est que de 1% à Loos lès Lille. Il juge nécessaire d'améliorer l'information des personnels médicaux des prisons, qui ne respectent pas les précautions élémentaires [NM] ; le Dr Brunet pense que l'on pourrait s'inspirer des informations diffusées par la mission de lutte contre la toxicomanie. Le procès verbal indique :

> *« d'une façon générale, toute collecte doit être précédée de l'élimination des donneurs à risque, notamment par la diffusion de [plaquettes d'information]. »*

Fin juin, à Fresnes, le Dr Espinoza a mis en place les moyens d'une meilleure collaboration avec le CTS de Créteil pour la prochaine collecte du 12 juillet, afin d'améliorer le dépistage des donneurs à risques[119] : communication des dossiers médicaux, interrogatoire médical assurant une meilleure confidentialité des réponses. Il espère que le CTS disposera des tests pour faire un dépistage sérologique. Le 3 juillet, le responsable des collectes du CTS lui annonce que les tests de dépistage des anti-LAV et de l'anti-HBc seront opérationnels ; il

> *« espère que [leur] étroite collaboration, dont [il le] remercie, permettra de rassurer la Chancellerie et le ministère de la santé pour la poursuite de ce genre de collecte qui me paraît très important dans ces périodes cruciales de vacances » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 117).*

Si, le 28 juin, F. Gros a suggéré que l'expertise demandé par le premier ministre étudie également *« la conduite à tenir vis à vis des donneurs détenus qui sont les fournisseurs les plus fréquents du sérum dans certains établissements transfusionnels »*, ce point ne fait pas partie de la lettre de mission adressée aux experts le 8 juillet.

Fin juillet, une délégation de responsables d'ETS de la région Ile de France rencontre M. Calavia, conseiller technique du premier ministre. Le Dr Habibi rappelle que les ETS ont commencé le dépistage dans les premiers jours de juillet. L'incidence globale des anti-LAV est de l'ordre de 2‰ avec des variations significatives d'un centre à l'autre : 1‰ au CNTS, plus de 7‰ au CTS de Créteil ou de Bobigny.

---

119 *« Le dépistage actuel réalisé par les 4 médecins vacataires du CTS ne peut permettre dans les conditions actuelles une fiabilité pour l'identification des donneurs dangereux. Les réponses aux questions peuvent être négatives soit parce que le prisonnier ne désire pas annoncer le facteur de risque, soit parce qu'il ne souhaite pas en parler du fait de la présence de nombreux co-détenus à ses côtés »* (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 113 : courrier daté du 21 juin).

« Compte tenu de ces chiffres et de la distribution des produits sanguins dans la région Île de France, il est possible de dire que [le dépistage anticipé] a du permettre d'éviter la contamination d'une centaine de receveurs dans notre région. La question des charges matérielles de ce dépistage systématique anticipé reste posée. ».

Le Dr Duédari rapporte les résultats d'une récente collecte de Fresnes : malgré une sélection rigoureuse des donneurs, le pourcentage de séropositifs est de 7,35% chez les détenus acceptés pour le don du sang, et de 34% chez ceux que l'examen médical a exclu. (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 125).

Lors de cette collecte, sur 298 détenus s'étant présentés, 69 ont été exclus pour toxicomanie et 25 pour d'autres raisons médicales. Sur les 204 prélèvements effectués, le dépistage sérologique isole 15 porteurs d'anti-LAV, 28 porteurs de marqueurs de l'hépatite B (HBsAg, anti-HBc) et un syphilitique[120]. L'examen rétrospectif des dossiers médicaux des détenus prélevés fait apparaître que 35 d'entre eux n'ont pas déclaré un facteur de risque (dont 25 toxicomanes) ; seuls 10 d'entre eux, porteurs de l'anti-LAV, ont vu leurs prélèvements retirés du circuit transfusionnel. Pour 8 séropositifs, le dossier médical de comportait aucun facteur de risque : l'interrogatoire des détenus après découverte de leur séropositivité à montré que la toxicomanies ou l'homosexualité avaient été tues lors de l'entrée en détention. Au total, sur les 298 candidats au don, 163 (54%) appartenaient effectivement à un groupe à risque[121].

« Le dépistage par les médecins interrogateurs du CTS n'est pas fiable, l'examen des dossiers médicaux pénitentiaires le prouve. Le dépistage par le service médical pénitentiaire n'est pas fiable, le bilan médical des sujets anti-LAV+ le prouve. [...] Le dépistage biologique ne peut être considéré comme efficace à 100% [certains porteurs du virus pouvant ne pas présenter d'anticorps]. Est-il raisonnable de poursuivre le don sur un plan éthique sachant que 54% des sujets qui se sont présentés appartiennent à une population à risques ? Poursuivre le don du sang dans ce contexte et compte tenu de nos connaissances actuelles sur le virus LAV serait accepter un ou plusieurs SIDA post-transfusionnels non détectables par la sérologie LAV. [Outre l'occasion de sortir de cellule, de bénéficier du casse-croûte, de manifester un désir social de réinsertion que représente une collecte pour les détenus] la réalisation systématique de la sérologie LAV les conduit à se présenter à la collecte afin de bénéficier du dépistage LAV, au besoin en niant toute appartenance au groupe à risque. ».[122]

---

120 84 sont porteurs de marqueurs de l'hépatite B, *« soit environ 41% (population normale : 7 à 8%) »* selon le compte rendu du Dr Duédari (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 128).

121 94 exclus par l'examen médical lors de la collecte, 44 exclus par dépistage sérologique, 20 identifiés par le seul examen rétrospectif des dossiers médicaux.

122 Compte rendu du Dr Espinoza, adressé à la DGS (Pr Roux) et à la DAP (Mme Ezratty) le 26 juillet (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 126).

La recherche de l'anti-LAV a été effectuée sur 50 des détenus à risque exclus lors de l'interrogatoire médical : 17 étaient séropositifs, et seuls 16 n'avaient ni marqueur du LAV, ni de l'hépatite B. Selon le Dr Dudédari,

> *« en cumulant [ces résultats] l'on peut estimer que l'incidence de l'anti-LAV chez les 256 détenus est de 12,5%. Outre les problèmes transfusionnels, il y a là un véritable problème de santé publique [...] »*[123].

Recevant le rapport du Dr Espinoza sur la collecte du 12 juillet, le Pr Roux note le 5 août à destination de Mme Pierre :

> *« Le Dr Espinoza conclut à l'arrêt du don du sang à Fresnes (et sans doute ailleurs). Sur le fond, il a raison. On ne peut demander aux CTS de jouer le rôle d'assistante sociale. Mais la sérologie LAV positive n'a été décelée que dans 15 cas. Donc les autres exclus (les plus nombreux) auraient du l'être, même avant le test LAV. Jusqu'à maintenant cela n'avait pas conduit à remettre en cause la collecte de sang dans les prisons. C'est donc bien la crainte du SIDA qui en est la motivation réelle » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 130).*

Fin juillet le Dr Habibi lance une enquête auprès de collègues étrangers sur la législation et leur pratique en matière de prélèvements en milieu carcéral. De son côté le Dr Noël (CTS de Versailles) communique au Dr Weisselberg les résultats du dépistage effectués sur les nouveaux détenus entrés à la prison de Bois d'Arcy au mois de juin : 18,5% sont séropositifs, ce taux s'élevant à 56% pour les détenus se déclarant toxicomanes (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 134).

Début août, *Libération* rend compte de la récente note d'information sur la prévention du SIDA chez les toxicomanes. L'article estime :

> *« "les toxicomanes sont des sujets à risque" : une vérité sur laquelle la mission base toute son argumentation préventive. Ce risque reste pourtant difficilement appréciable. [...] Les données épidémiologiques concernant les toxicomanes porteurs de virus sont encore fragmentaires, la plupart des chiffres provenant d'examens pratiqués dans des conditions très particulières : en prison. Il est probable que [la mission] a surtout [...] voulu limiter la SIDA-phobie au sein du personnel soignant » (Libération, 03/08/85).*

---

123 Compte rendu du Dr Duédari, adressé au secrétaire d'État à la santé (E. Hervé) et aux services du premier ministre (P. Calavia) le 2 août (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 128) et, selon le Dr Espinoza, aux responsables des ETS de l'Île de France et à la prison de Fleury-Mérogis. Au secrétaire d'État à la santé, le Dr Duédari précise que l'interruption des collectes à Fresnes *« pèsera lourdement, je le crains, sur l'équilibre précaire de nos comptes administratifs et financiers »*. À P. Calavia, il indique *« il est bien entendu qu'en ce qui me concerne, ces informations restent dans un cadre tout à fait restrictif »*.

Le 13 août, en réponse à des questions d'une collaboratrice de F. Gros portant notamment sur la prévalence de l'anti-LAV en prison, G Rimareix, directeur de cabinet du ministre des Affaires sociales, précise :

> *« Un point particulier est celui du SIDA en milieu carcéral. Ce point a été volontairement exclu du rapport rédigé à la demande du secrétaire d'État à la santé, compte tenu de son caractère particulièrement sensible. Un groupe de travail Santé-Justice travaille sur ce thème depuis plusieurs semaines. Une récente étude, qui demande à être confirmée, témoigne que 16% des personnes à leur entrée en milieu carcéral sont séropositives. D'un strict point de vue de santé publique, il conviendrait de suspendre toute collecte de sang dans les prisons, ce qui est fait en certains endroits. Mais cette mesure est à peser en fonction du risque important de déstabilisation, la valeur symbolique et sociale du don étant particulièrement grande en milieu carcéral. Pour le moment, aucune décision n'est prise » (OBJ, 1999, p. 404).*

En août, le CTS de Melun et celui de Nantes abandonnent les collectes dans les prisons de leur ville, en se référant aux recommandations de la SNTS (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 129 et 133). À Rennes, le CTS remercie le directeur de la centrale, où il vient d'effectuer 60 prélèvements (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 137). Les CTS de Pontoise et d'Évry poursuivent leurs collectes ; Evry en organise 5 à Fleury-Mérogis au mois d'août 1985, le taux de séropositivité s'élevant à 5,06% (IGAS-IGSJ, 1992). À Rouen, les résultats du dépistage sur la collecte du 7 août font apparaître une séroprévalence de 2,21%. Le centre décide de détruire les 136 prélèvements effectués, et de mettre fin à ce type de collecte (OBJ, 1999).

APRÈS LES DÉCISIONS DE JUIN-JUILLET : RETOUR À LA NORMALE ?

La situation internationale

Quel traitement pour les hémophiles ?

Réduire les risques de SIDA grâce aux produits chauffés

En juin, la lettre professionnelle *IB/PN* a rapporté que la NHF ne réclame plus le retrait des concentrés de facteur VIII chauffés si un donneur ayant développé le SIDA a contribué au pool de plasma utilisé pour les produire. Elle signale que Cutter & Hyland ont interrompu la production et la distribution de concentrés de facteur VIII et IX non chauffés aux États-Unis. Les produits non chauffés encore en stock sont à renvoyer aux producteurs. Enfin, l'AABB instaurera le dépistage systématique de l'anti-HTLV-III à partir du 1er juillet (06/85).

JA Levy, qui a publié en octobre 1984 le premier papier relatif à l'effet du chauffage sur un rétrovirus murin, signale, avec des membres de Cutter, que le chauffage des concentrés de facteur VIII à 68°C pendant 48 heures rend indétectable in vitro l'ARV[124]. Le même résultat est obtenu avec le chauffage à 60°C pendant 10 heures du plasma, avant sa lyophilisation.

---

[124] rétrovirus semblable au LAV/HTLV-III (AIDS-associated RetroVirus) qu'il a découvert en 1984.

« Nos résultats indiquent que les rétrovirus à enveloppe lipidique peuvent être détectés dans le facteur VIII lyophilisé. [...] Comme l'ARV n'est pas facile à détecter, chaque particule infectieuse n'a peut-être pas été détectée. Cependant, ces résultats confirment la capacité des rétrovirus infectieux à résister aux procédures de purification du plasma [...] Ils suggèrent que le chauffage [...] élimine l'ARV infectieux s'il n'est pas présent à plus de 10^{-6} particules infectieuses par ml. Les données indiquent que le chauffage en phase liquide utilisé pour préparer des dérivés plasmatiques comme l'albumine doit inactiver l'ARV infectieux » (Levy & al., 1985)

En Grande Bretagne, les responsables des centres d'hémophilie s'inquiètent du manque de sécurité que représente le sang anglais :

« Des séroconversions apparaissent chez des patients traités exclusivement avec des concentrés issu de plasma britannique ».

Or, un sondage effectué en mai auprès des 83 centres de traitement montre que 41% d'entre eux utilisent encore des concentrés de facteur VIII nationaux non chauffés, ce qui *« peut correspondre à la liquidation des stocks »*, et 82% du facteur IX national non chauffé, *« probablement parce que le produit chauffé doit être acheté aux producteurs commerciaux alors que le non chauffé est fourni gratuitement par les producteurs nationaux ».*

« Bien qu'il puisse y avoir des variations régionales, nous considérons que l'usage des cryoprécipités ou des produits non chauffés n'est plus justifié ».

De même, le risque pour les transfusions chez certains malades non hémophiles atteint des niveaux élevés dans certaines régions.

« Toutes ces considérations soulignent la nécessité d'une mise en œuvre rapide du dépistage de l'anti-HTLV-III sur tous les dons du sang [...] Bien que les tests [approuvés par la FDA] puissent comporter un petit nombre de faux positifs, il est déraisonnable d'attendre que ce problème soit résolu avant la généralisation du dépistage. Les dons positifs doivent être exclus. [Le problème des tests de confirmation et du conseil aux donneurs peut être traité séparément.] Bien que ce dépistage soit coûteux, nous pensons qu'il doit être mis en œuvre le plus vite possible pour protéger les receveurs et préserver la confiance du public en notre système de transfusion » (Bloom & al., 1985 [22 juin]).

Le 10 juillet, deux cas de séroconversion d'hémophiles britanniques traités avec du concentré chauffé sont signalés au fabricant, la firme Armour (Krever, 1997, p. 494).

Dans l'Ohio, une étude rétrospective de sérums d'hémophiles montre qu'aucun des échantillons collectés avant 1980 n'est séropositif. À partir de 1980, des anticorps sont détectés, la fréquence atteignant 62% en 1984[125]. Aucun patient traité avec des cryoprécipités unitaires

---

125 15% en 1980, 20% en 1981, 16% en 1982, 38% en 1983, 62% en 1984.

n'est séropositif, alors qu'en 1984, 78% des patients traités avec des produits poolés le sont. Deux patients jusqu'alors exclusivement traités avec des cryoprécipités ont séroconverti 9 semaines et 10 mois après leur première injection de concentrés. La séronégativité des hémophiles traités avec des cryoprécipités *« peut s'expliquer par la faible prévalence du SIDA dans [la région] et par l'exclusion précoce des donneurs à risque en 1983 »*. Certains des séronégatifs présentent des anomalies immunocellulaires.

> *« Plusieurs explications sont possibles pour ces résultats. Certains hémophiles traités avec des concentrés peuvent avoir développé des anticorps contre du LAV non infectieux, inactivé pendant le processus de production [...] À l'inverse, certains séronégatifs pourraient être de faux négatifs. Notre étude documente une perte de séropositivité*[126] *et l'on a observé des preuves d'une infection par le HTLV-III chez des personnes séronégatives. »*

Au titre des mesures préventives, les auteurs estiment que la sécurité des cryoprécipités préparés localement se réduira au fur et à mesure de l'extension de la maladie. *« Des rapports récents suggèrent que le chauffage inactive des virus ajoutés aux concentrés, et que l'usage de ces produits peut être associé à un risque moindre de transmission virale »*. La production de facteur VIII par génie génétique pourrait réduire le risque des produits plasmatiques. (Lederman & al., 1985 ; dont Ratnoff, Evatt & McDougal).

En Italie, l'équipe milanaise a effectué une recherche de l'anti-LAV chez 98 hémophiles. 26% sont séropositifs. Tous sont asymptomatiques. Une analyse plus approfondie montre que l'anti-LAV est présent chez 50% des hémophiles intensivement traités[127], mais chez aucun des hémophiles n'ayant pas reçu de concentrés depuis 1983. Par ailleurs, si 46% des hémophiles étudiés ont des ratios T4/T8 inférieurs à 1, seuls 49% de ces derniers sont séropositifs.

> *« Cette étude indique qu'après 1979 une forte proportion de patients a été probablement infectée par le LAV transmis par les concentrés plasmatiques américains, mais est jusqu'à présent demeurée asymptomatique. [...] Nos résultats soutiennent l'idée que l'anti-LAV en soi ne peut être considéré comme une preuve diagnostique du SIDA : seules des études longitudinales d'hémophiles séropositifs asymptomatiques pourront établir sa valeur à cet égard » (Mannucci & al., 1985b [août])*[128]

Des médecins d'hémophiles écossais ont constaté que dans un groupe d'hémophiles séronégatifs début 1984 et traités avec les concentrés de facteur VIII d'un même lot fabriqué localement, près de la moitié des patients a séroconverti entre avril et octobre 1984. Des bilans

---

126 1 patient séronégatif mi-1982 est testé séropositif en mai 1983 puis séronégatif en mars 1984

127 9% des hémophiles ayant reçu moins de 80 000 UI de facteur VIII par an sont séropositifs, contre 50% de ceux ayant reçu des quantités supérieures.

128 L'article a été soumis en avril, et reproposé le 20 mai.

lymphocytaires avaient été effectués en 1983 pour tout le groupe, et ont été refaits à l'automne 1984. Les hémophiles ayant ultérieurement séronconverti avaient en 1983 des T4 moins nombreux et un ratio T4/T8 plus faible que les autres[129]. Aucune évolution notable n'a été constatée en 1984. Les hémophiles séropositifs ont reçu davantage d'injections et des volumes supérieurs. En revanche, aucun des hémophiles traités avec du facteur IX issu du même pool de plasma n'a séroconverti. En 1983, leur bilan immunologique était comparable à celui de personnes en bonne santé.

> *« [L'absence d'évolution des bilans immunologiques après séroconversion] soutient notre hypothèse que les anomalies immunologiques sont dues aux perfusions et non à l'infection par le HTLV-III [et le fait que les sujets ayant séroconverti aient eu un ratio T4/T8 inférieur, un nombre d'injections et un volume injecté supérieurs] soutient l'hypothèse de Levy & Ziegler (1983) que l'infection par un virus du SIDA pourrait être considéré comme une infection opportuniste chez un sujet immunodéprimé. S'il est vrai que tous sauf un de nos patients ont développé l'anti-HTLV-III à la suite de l'injection d'un lot unique de concentrés contaminés, il est intéressant que seulement la moitié des patients traités avec ces concentrés aient acquis l'anticorps » (Ludlam & al., 1985b).*

À Newcastle, le centre de traitement des hémophiles a testé 162 patients : 76,8% des 99 hémophiles A sévères et 15% des hémophiles modérés sont séropositifs ; tous les hémophiles B sont séronégatifs. Sur 36 partenaires sexuels des hémophiles testés, 3 sont séropositifs. Sur un échantillon de 143 patients, 3 sont morts du SIDA, 19 présentent des symptômes associés et 11 ont des lymphadénopathies non généralisées. Les auteurs signalent que tous leurs patients sont désormais traités avec des concentrés chauffés, sauf certains hémophiles légers et les jeunes enfants, traités avec *« des cyroprécipités ou du PFC d'un groupe spécial de donneurs séronégatifs »*.

> *« Nous sommes réticents à utiliser les concentrés chauffés plutôt que [ces produits] comme recommandé par Bloom, en raison de la forte incidence d'hépatite non-A non-B qui affecte les patients traités avec des produits issus de donneurs multiples ».*

Les auteurs rappellent les concentrés sont utilisés à Newcastle depuis 1973-1974, et que des cas de séroconversion chez des hémophiles sont survenus dès les années 1979-81.

> *« Étant donné que la séroconversion remonte sans doute aussi loin que la fin des années 1970 chez de nombreux patients, il est relativement réconfortant de présumer que la plupart de nos patients ont déjà atteint la période d'incubation médiane du SIDA et restent en bonne santé générale. Un suivi est nécessaire pour*

---

[129] $p < 0,06$; une analyse statistique multivariée montre l'impact du ratio T4/T8 initial sur la séropositivité.

confirmer cette impression, qui pourrait simplement refléter un développement lent des maladies liées au SIDA chez certains patients. »

La contamination de partenaires sexuels est un *« élément perturbant »* de ces résultats, et sont d'une grande importance pour les familles d'hémophiles. (Jones & al., 1985 ; dont Bird[130] [septembre]).

Une correspondance rapporte que le sérum d'un hémophile B léger italien collecté fin octobre 1980 est séropositif. Il avait reçu des concentrés de facteur IX commercial.

« Cela confirme que la contamination a été introduite en Europe et en Italie au même moment que le démarrage de l'épidémie de SIDA [...] [et] qu'un séropositif peut être sans symptômes pendant au moins 5 ans » (Varnier & al., 1985)

Début août, le Dr Prince, spécialiste de l'inactivation virale du New York Blood Center qui effectue des tests pour Armour, découvre que des concentrés de facteur VIII activés chauffés contiennent encore du virus HTLV-III infectieux. Ces résultats ne concordent pas avec ceux effectués au début de l'année aux CDC par McDougal sur le même produit. (Krever, 1997).

Les hépatites, un risque toujours présent et qui a été sous-estimé ?

Un groupe de médecins d'hémophiles européens rapporte que sur 13 hémophiles vierges traités pour la première fois avec du facteur VIII chauffé (Hémophil T), 11 ont développé une hépatite de type non-A non-B. Ces résultats, différents de ceux observés chez les chimpanzés avec ce produit, prouvent que le modèle animal n'est pas fiable.

« Nos résultats ne doivent pas être pris pour preuve que le chauffage est également inefficace pour d'autres agents viraux. Nous avons constaté par exemple qu'aucun de ces patients n'a séroconverti au rétrovirus considéré comme l'agent putatif du SIDA [à la différence de ceux traités avec des concentrés non chauffés]. Bien que ce résultat doive être confirmé, il est cohérent avec l'observation de la thermolabilité des rétrovirus du SIDA » (Colombo & al., 1985 ; dont Carnelli, Mannucci, Gazengel[131]).

Une équipe britannique de Sheffield confirme la non-inactivation de l'agent de l'hépatite non-A non-B dans des concentrés chauffés Armour, deux hémophiles vierges ayant été atteints très rapidement d'une hépatite non-A non-B, avec des manifestations cliniques rendant nécessaire l'hospitalisation de l'un d'entre eux. En revanche, un troisième patient traité avec un concentré chauffé national n'a pas eu de problème, ce qui peut s'expliquer par la taille plus réduite du pool.

---

130 Le Dr Bird, cosignataire de l'article, avait critiqué, début 1985, la recommandation de passage aux produits chauffés.

131 Le Pr Larrieu et le Dr Laurian font partie du groupe ayant contribué à cette étude.

« Alors que nos trois patients sont restés anti-HTLV-III négatifs, il paraît clair, au moins pour les concentrés commerciaux, que l'élimination des virus hépatotropiques par chaleur sèche demeure décevante » (Preston & al., 1985).

Le même centre rapporte les résultats d'une étude de 8 ans sur les problèmes hépatiques de 79 hémophiles traités avec des concentrés, qui leur paraissent *« sous estimés »*. Sur 34 biopsies effectuées chez des hémophiles ayant des perturbations continues des transaminases, 4 cirrhoses (dont une d'origine alcoolique) et 9 hépatites chroniques actives (HCA) ont été observées, ainsi que 20 hépatites chroniques persistantes (HCP). 9 hémophiles ont été à nouveau biopsiés 2 ans plus tard. Sur les 6 patients présentant une HCP à la biopsie initiale, 2 ont évolué vers une hépatite active et 2 vers une cirrhose. Quant à ceux qui présentaient une hépatite active, elle a évolué en cirrhose dans deux cas, et en hépatite persistante dans un cas.

« Nos observations montrent que l'hépatite évolutive est un problème potentiellement sérieux pour l'hémophilie. Sur 79 patients sélectionnés seulement sur la base de l'usage de produits sanguins, 17 ont les manifestations d'une maladie évolutive (9 cirrhose et 8 hépatites actives) ; des biopsies répétées montrent une évolution de l'hépatite chronique persistante vers l'hépatite active et la cirrhose en 2 à 6 ans ».

Notant que leurs résultats contredisent ceux de Mannucci & al. (1982) qui observaient des résolutions partielles des hépatites actives, ils relèvent que ces derniers avaient étudié des hémophiles aux transaminases ne présentant que des perturbations intermittentes, et que le délai entre les deux biopsies était inférieur. Ils concluent :

« Bien que peu de décès d'hémophiles attribuables à une maladie du foie aient été rapportés, nous prédisons que cela deviendra plus commun. On ne peut attendre d'impact significatif de l'introduction de concentrés inactivés ou synthétiques dans les prochaines années : ces produits profiteront aux hémophiles n'ayant pas été traités jusque là, mais il est douteux qu'ils influencent la progression de la maladie chez ceux qui en sont déjà atteints » (Hay & al.,1985a ; dont Preston [29 juin]).

Lors d'un congrès d'hématologie qui se tient à San Diego[132], plusieurs communications du New York Blood Center présentent des méthodes d'inactivation virale des concentrés de coagulation par différents solvants détergents ; certains paraissent inactiver les virus de l'hépatite sur les chimpanzés. Une équipe canadienne a testé l'irradiation au cobalt 60 pour inactiver les virus HTLV-III et de l'hépatite non-A non-B. Divers procédés de chauffage sont présentés, ainsi que quelques résultats d'études cliniques sur les effets des concentrés chauffés. Une équipe américaine a observé que l'activité de ces facteurs est *« significativement inférieure »*

---

132 X^th International Congress on thrombosis and haemostatis. *Thrombos Haemostas* 1985;54(1)1-372

à l'activité attendue (Markowitz & al., 1985; dont Hilgartner). Des chercheurs autrichiens rapportent que parmi des hémophiles présentant des anomalies immunologiques en mai 1983, ceux qui avaient un ratio T4/T8 inférieur à 1 ont été depuis traités avec des concentrés chauffés hautement purifiés ; leur ratio T4/T8 s'est légèrement élevé (Lechner & al., 1985). Pour Evatt (1985), *« l'inactivation à la chaleur paraît être un moyen pratique d'éliminer le risque de transmission du SIDA dans les produits sanguins poolés »*. La lettre professionnelle *IB/PN* indique qu'à ce congrès, *« des papiers scientifiques majeurs ont été présentés sur les procédés d'inactivation virale du facteur VIII »*. Elle signale aussi que le Japon vient d'autoriser le recours aux concentrés chauffés ; ces produits devraient être distribués à partir de la fin du mois d'août (07/85).

Par ailleurs, l'équipe de Sheffield présente ses résultats de biopsies partiellement répétées sur des hémophiles qui indiquent que contrairement à certaines opinions, *« l'hépatite chez les hémophiles est devenue un problème grave et évolutif »* (Hay & al., 1985b).

En août 1985 sont publiés les résultats d'une analyse rétrospective de données multicentriques regroupant 126 biopsies effectuées chez 115 hémophiles et 40 autopsies. Cette étude a été lancée suite à la publication (en 1978 notamment) de résultats effectués sur de petites séries et mettant l'accent sur la gravité des lésions observées et la sécurité des biopsies effectuées sur les hémophiles ; elle cherchait à évaluer l'ampleur du problème, l'existence d'un lien entre le mode de traitement et les problèmes hépatiques et enfin la sécurité d'une biopsie pour les hémophiles. *« 64% des cas ont des lésions hépatiques mineures, légères ou modérées et seulement 7% ont des lésions graves. 14% ont des cirrhoses, et 14% d'autres types de lésions »*[133]. On ne trouve pas de lien entre le mode de traitement et la gravité des liaisons : sur les 6 hémophiles traités uniquement avec des cryoprécipités, on trouve 3 cirrhoses et 1 cas de lésions graves, ce qui n'est le cas que de 25% de ceux traités avec des volumes importants de concentrés. Sur les 11 hémophiles biopsiés à deux reprises, 5 n'ont vu aucune évolution de leurs lésions, 3 une aggravation, 3 une amélioration.

> *« Les résultats révèlent une incidence des cirrhoses de 15%, inférieure à celle précédemment rapportées. Celle des atteintes graves, principalement des hépatites chroniques actives, est également inférieure. [...] La faible gravité des observations peut ne pas être entièrement rassurante [des aggravations comme des améliorations ayant été rapportées.] [...] Il n'y a pas de preuve que les receveurs de concentrés issus de grands pools de donneurs ont des affections hépatiques plus graves. Donc, il n'apparaît pas pour l'instant indiqué de modifier les modè-*

---

133 Si l'on retire les autopsies, on compte 9% de lésions graves, 16% de cirrhoses et 65% de lésions sans gravité. Les experts n'ayant pu s'accorder sur une définition commune d'hépatite chronique active et d'hépatite chronique persistante, s'en sont tenu à une approche plus descriptive des lésions. *« Le manque de consensus des experts reflète une forte proportion de cas avec des atteintes légères et modérées »*.

les actuels de traitement en raison de craintes sur le risque de transmission d'hépatites. Cette étude n'a pas étudié l'existence d'un risque supérieur des concentrés au regard du SIDA. Ces données sont particulièrement intéressantes car il est maintenant clair que l'usage de grandes quantités de cryoprécipités et de concentrés [ont les mêmes effets alors que le nombre de donneurs auxquels les receveurs sont exposés est de 400 par an pour les cryoprécipités contre 2 500 à 22 500 pour une seule ampoule de concentré.] [...] Ces résultats peuvent être d'une particulière importance pour prendre des décisions thérapeutiques rationnelles à un moment où les tests [de dépistage de l'HTLV-III], cause présumée du SIDA, ne sont pas largement disponibles ni leur efficacité établie » (Aledort & al., 1985 ; dont Hilgartner & Levine)[134].

Les auteurs estiment qu'au regard du risque que comporte les biopsies chez les hémophiles (12,5% d'incidents), des résultats obtenus et de l'absence de thérapeutique pour les hépatites chroniques actives, elle ne sont qu'occasionnellement justifiées

Le Pr Mannucci signale qu'alors que près de 100% hémophiles traités pour la première fois avec des concentrés font une hépatite post-transfusionnelle, cela n'a été le cas pour aucun des 6 hémophiles vierges traités avec du facteur IX suédois filtré[135] et suivis pendant 12 mois, *« résultat impressionnant [d'autant plus que] quatre patients ont été traités avec des concentrés issus de plasmas à haut risque issus de donneurs américains rémunérés »*. Un bref addendum signale qu'une recherche d'anti-HTLV-III sur les sérums obtenus avant et 12 mois après la première injection a été négative (Mannucci & al., 1985c [août]).

Début octobre, le Pr Manucci répondra aux médecins de Sheffield qui s'inquiétaient de la sous-estimation du problème des hépatites chez les hémophiles. S'appuyant sur le papier d'Aledort et sur le nombre négligeable de décès d'hémophiles liés à des maladies hépatiques, il rappelle ses travaux de 1982 sur le caractère non évolutif des hépatites, confirmés par de nouvelles biopsies effectuées en 1983 et non publiées. Le Pr Manucci estime que la différence peut être liée à l'âge des sujets (les jeunes hémophiles atteints semblent plus résistants) ou à une infection par le virus delta ; dans ce dernier cas, les hépatites sont beaucoup plus évolutives (Mannucci & Colombo, 1985d [5/10]). L'équipe de Sheffield reconnaîtra que l'âge est effectivement un facteur explicatif sur leur échantillon[136]. Cependant, le leur ne comporte que des patients dont les transaminases étaient durablement perturbées lors des biopsies, ce qui

---

134 Le Prs Manucci et Larrieu et le Dr Ratnoff font partie des médecins remerciés pour la fourniture de données. Cet article, publié en août 1985, a été soumis en juillet 1983 (il ne comporte aucune référence bibliographique postérieure à l'éditorial de Jane Desforges de janvier 1983) et accepté en février 1985.

135 ces concentrés sont produits par chromatographie avec des gels particuliers.

136 les patients plus âgés ont peut-être eu davantage de temps pour laisser l'infection se développer, mais comme il est probable que tous ont été contaminés dans les années 1973-1976, un facteur individuel peut jouer. En revanche, l'infection à virus delta n'est pas une explication possible : elle est rare et n'est pas associée aux lésions graves.

n'est pas le cas de celui de Mannucci. Par ailleurs, la fréquence des cirrhoses sur l'ensemble de l'échantillon suivi est comparable à celle d'Aledort.

> *« Mannucci et Colombo citent plusieurs rapports, tous datant de 1976, pour affirmer que l'hépatite est une cause insignifiante de mortalité chez les hémophiles. 10 ans plus tard, cette affirmation doit être réexaminée » (Hay & al., 1985c [23/11])*

Ces auteurs recevront en février 1986 le soutien d'un médecin d'hémophile allemand, rapportant avoir observé, sur 52 biopsies faites de 1972 à 1985 sur des patients non sélectionnés, 29% d'hépatites évolutives (16% d'HCA et 13% de cirrhoses). 5 des 11 patients atteints de cirrhoses sont morts de défaillance hépatique, et selon une source personnelle, une maladie du foie a été la cause directe de la mort de 97 hémophiles allemands de 1978 à octobre 1985 (Schimpf, 1986)[137].

Une correspondance de médecins d'hémophiles anglais signale que si les concentrés issus d'un processus de chauffage sec (chauffage du produit lyophilisé) paraissent avoir peu ou pas d'effet sur l'hépatite non A non B, infection qui semble avoir de sérieuses conséquences, les résultats préliminaires d'une étude en cours indiquent que le chauffage avant la lyophilisation finale est plus efficace. Sur 18 patients traités avec un concentré chauffé d'Alpha Therapeutics (Profilate HT), aucune infection par l'hépatite A et B, le CMV, l'EBV n'a été constatée, et *« ils sont tous restés séronégatifs pour l'HTLV-III. Cependant, quatre ont eu une hépatite non A non B »*. Ils avaient été, seuls de l'échantillon, traités avec le même lot. *« À ce stade, l'absence d'infection par l'hépatite non-A non-B après l'administration des autres lots suggère que ce produit comporte un risque global inférieur à celui des produits non chauffés ou chauffés par chaleur sèche »* (Kernoff & al., 1985 ; dont Preston)

La qualité des tests de dépistage et la séroprévalence chez les donneurs de sang

En juin, une correspondance a relevé que les données publiées au début de l'année sur la spécificité et la sensibilité des tests commerciaux américains ne sont guère satisfaisantes[138]. Ayant utilisé les kits Abbott et Electronucléonics sur des sérums préalablement testés en Western Blot (pour les protéines p24 et gp 41), les auteurs ont constaté l'existence de faux positifs, mais aussi de faux négatifs : 4 des 72 sérums séropositifs en Western Blot ne sont pas détectés par l'un ou l'autre de ces deux kits[139].

---

137 Le Dr Schimpf avait contribué à l'enquête d'Aledort (1985).

138 *« il semble que seuls des critères épidémiologiques aient été utilisés [...] la sensibilité étant fondée sur une hypothèse de prévalence à 100% de l'anticorps chez les malades du SIDA et la spécificité sur une hypothèse de prévalence nulle chez les donneurs de sang ».*

139 3 des sérums non détectés sont ne sont positifs, en Western Blot, que pour la protéine p24 du virus. Le test Abbott ne détecte qu'un des 4 sérums ne réagissant pas à la gp41, le test Electronucléonics 2.

« Les spécimens qui ne réagissent pas à la gp41 peuvent être manqués par les tests commerciaux. [...] Comme jusqu'à 10% des porteurs asymptomatiques peuvent être dans ce cas, une amélioration des tests devrait être encouragée » (Carlson & al., 1985a [15 juin]).

Dans un article publié quelques jours plus tard, les mêmes auteurs jugeaient que *« l'établissement de standards pour la détection des anticorps »* est un problème urgent, et que la

« spécificité réelle des tests commerciaux récemment approuvés par la FDA et commercialisés reste à déterminer à partir de spécimens préalablement testés par des méthodes sensibles » (Carslon & al., 1985b [21 juin]).

La même équipe signalera en juillet que si les tests Abbott et Electronucléonics donnent des résultats satisfaisants sur des personnes à risque, il n'en va pas de même sur les donneurs de sang : la reproductibilité des résultats par une marque est faible (particulièrement pour Abbott[140]) et les deux kits ne se confirment pas mutuellement, ce que les auteurs jugent anormal puisqu'ils utilisent la même souche virale. Ils recommandent que tout don testé négatif ne soit, par mesure de prudence, pas transfusé, mais que des confirmations par une méthode sensible soient faites avant annonce de sa séropositivité au donneur (Holland & al., 1985).

Le numéro du 21 juin du *JAMA* a publié plusieurs correspondances critiquant la sensibilité et la spécificité des tests américains, vantées par l'équipe du Pr Gallo au début de l'année (Barry & al., 1985) Elles insistent sur le nombre très élevé de faux positifs qu'un choix plus strict de seuil de positivité pourrait provoquer. L'équipe Gallo reconnaît que les choix méthodologiques fait par les producteurs peuvent être critiqués, et qu'ils ne sont en plus pas comparables. Par ailleurs, elle indique :

« le nombre d'unités séropositives transfusées avant la mise en œuvre du dépistage apparaît largement très dépasser les relativement rares cas de SIDA transfusionnel. Pourquoi ? Comme la séroprévalence continue d'augmenter, la période à risque après la contamination pourrait être assez courte comparée à la période de latence assez longue avant le SIDA clinique. Et seule une proportion des unités séropositives pourrait abriter le virus. De plus, le développement du SIDA clinique pourrait dépendre soit d'une susceptibilité individuelle, soit d'autres cofacteurs généralement rares en dehors des groupes à risque » (Weiss & Goedert, in Barry & al., 1985)

Aux États-Unis, le CDC signale que sur près de 600 000 dons du sang testés du 22 avril au 19 mai, le taux de séropositifs confirmés est de 0,25%[141] (MMWR, 28/06/85). Rapportant cette

---

140 5 vérifications sur 20 pour Abbott, 14 sur 25 pour Electronucléonics

141 De 0,08% dans le Nord Ouest à 0,32% dans le Nord Est. Les dons testés représentent environ 70% de la collecte mensuelle selon le CDC.

information, Nature signale les problèmes rencontrés avec les kits de dépistage Abbott et Electronucléonics : cette dernière a même du rappeler un lot de tests, en raison d'une variabilité excessive des résultats. Le problème des faux positifs semble être dû à une réaction avec les anticorps HLA de certains donneurs (Budiansky, 1985 [11/07/85]).

Des correspondants de Chicago signalent qu'un donneur à reconnu s'être présenté à une collecte uniquement pour subir un dépistage de l'HTLV-III, parce qu'il était inquiet par de vagues symptômes, alors même qu'il appartenait à une catégorie à risque selon la documentation qui lui avait été remise. Au regard de l'existence de faux négatifs avec les tests Elisa, les auteurs se demandent si l'introduction du dépistage sur les dons du sang n'augmentera pas plutôt le risque de transmission du SIDA par transfusion sanguine, et jugent impératif d'ouvrir des centres de dépistage alternatifs (Perkins & al., 1985).

En juillet, la lettre professionnelle *IB/PN* rapporte qu'après 3 mois de dépistage sur un million de dons, la Croix Rouge Américaine trouve un taux de séropositifs confirmés de 4‰. 92% proviennent d'hommes habitant dans les grandes zones urbaines. Par ailleurs, sur l'année fiscale 1983-1984, sa collecte a décliné de 2%.

En Grande Bretagne, rapporte *Nature*, les tests menés par le laboratoire de virologie du Public Health Service (PHS) ont conduit les autorités à retenir deux kits de dépistage sur les cinq qui étaient en compétition. Les tests Wellcome et Organon vont désormais être testé sur 6 000 dons du sang[142]. Le dépistage systématique sera ensuite introduit, sans doute à la mi septembre. Par ailleurs, aux États-Unis, les producteurs de tests annoncent une seconde génération de tests Elisa, comportant désormais l'antigène, afin de diminuer le nombre de faux positifs. Abbott annonce aussi un test de détection de l'antigène. Quant aux résultats des confirmations en Western Blot, des différences appréciables apparaissent d'un laboratoire à l'autre, en raison des mutations du virus servant à la fabrication des tests (08/08/85). Abbott, dont le test a été rejeté en Grande Bretagne, y « *fait du lobbying auprès du gouvernement et des médecins* » pour les persuader que les résultats des tests du PHS, non encore publiés sont préliminaires et trompeurs. Nature estime la perte pour Abbott, s'il n'est pas retenu, à 5 à 10 millions de livres par an (29/08/85).

En septembre, l'équipe du Pr Gallo rapporte deux cas d'homosexuels porteurs du virus HTLV-III chez lesquels quatre méthodes différentes de dépistage (y compris le Western Blot et la RIA) ne mettent pas en évidence l'anti-HTLV-III. L'un a un sarcome de Kaposi, l'autre

---

142 Le test Wellcome est un Elisa comportant un anticorps et un antigène, à la différence des quatre autres. Il est plus rapide et plus simple d'emploi, et il est potentiellement plus spécifique, même si aucune différence avec Organon n'a été observée sur des échantillons limités. Selon Krever (1997), les tests non retenus sont ceux d'Abbott et Electronucleonics. Ceux d'Ortho sont jugés satisfaisants, mais moins adaptés à l'emploi dans les centres de transfusion.

une lymphadénopathie généralisée.

> *« Sur 6 mois de suivi, l'anticorps ne s'est pas développé. Les données préliminaires indiquent que les anticorps apparaissent entre 4 à 16 semaines après exposition au virus [...] Cependant, certains pourraient avoir besoin de plus de temps, ou en fait ne jamais séroconvertir. »*

Le diagnostic de l'infection par le HTLV-III peut nécessiter un dépistage d'antigène ou de virus, ce qui pourrait être important notamment pour le dépistage des donneurs de sang (Groopman & al., 1985b).

Quel avenir pour les séropositifs ?

Début juillet, l'équipe américaine publie dans *Nature* deux articles relatifs aux propriétés des anticorps anti-HTLV-III. Alors que des anticorps neutralisant le HTLV-I et le HTLV-II ont été identifiés, *« il n'y a pas de rapport des effets protecteurs des anticorps anti-HTLV-III »*. Leurs propriétés neutralisantes paraissent faibles, particulièrement chez les malades du SIDA et les séropositifs en bonne santé. Elles sont un peu plus importantes chez les patients ayant des lymphadénopathies (Weiss & al., 1985b ; Robert-Guroff & al., 1985). Pour l'éditorialiste qui présente ces articles, *« le titrage relativement faible de ces anticorps neutralisants chez les personnes infectées par l'HTLV-III ne doit pas dissuader la poursuite des recherches »*.

Dans la *Presse Médicale*, JC Gluckman, D. Klatzmann et L. Montagnier font un point sur le LAV et le SIDA. S'agissant des anticorps, ils indiquent :

> *« [...] La signification réelle de la séropositivité anti-LAV chez un individu apparemment bien portant est inconnue actuellement. Nul ne sait lesquels, parmi ces sujets, sont protégés ou bien susceptibles de développer ultérieurement la maladie, ni même lesquels de ces "porteurs sains" peuvent être à l'origine de la transmission du virus [...] Si l'attitude à adopter à l'égard du don du sang est univoque, cette incertitude pose un réel problème quant à la valeur des mesures [à conseiller. Des tests plus approfondis conduiront certainement à une amélioration des connaissances]. Il apparaîtra alors, peut-être, qu'il est possible d'être porteur du virus sans développer l'anticorps*[143] *» (Gluckmann & al., 1985).*

En août, l'étude de la cohorte d'homosexuels de San Francisco fait l'objet d'une publication. Sur les 6 875 homosexuels suivis depuis 1978 dans le cadre d'une étude sur l'hépatite, 2,4% ont été atteint du SIDA. Sur 111 malades dont on dispose de sérums antérieurs à 1980, 21,6% étaient séropositifs et en bonne santé entre 1978 et 1980. Sur un échantillon représentatif de la cohorte ayant fait l'objet d'un suivi, la séropositivité est passée de 4,5% en 1978 à 67,4% en 1984. Sur 31 patients séropositifs entre 1978 et 1980, 2 ont développé le SIDA et 8 des symp-

---

143 L'article fait référence à Salahudin & al., 1984, ayant signalé un tel cas.

tômes associés pendant une période médiane de 61 mois. Les auteurs concluent que la période d'incubation est très longue, et extrapolant leurs résultats à l'ensemble de la population américaine, estiment qu'environ 240 000 Américains ont déjà été infectés par le virus (Jaffe & al., 1985b).

En France, un automne sous le signe du SIDA

L'onde de choc du SIDA

En août, le BEH signale que le nombre de cas de SIDA aux États-Unis à dépassé 12 000 fin juillet. En Europe, il est de 1 226 fin juin. *« Le développement du SIDA s'est nettement accéléré en Europe depuis le début 1985 »* : le nombre de nouveaux cas par semaine est passé de 10 en 1984 à 14 en mars 1985 et à 22 en juin. En France, où 392 cas ont été rapportés fin juin[144], 6 à 7 nouveaux cas par semaine étaient signalés le trimestre précédent (BEH n°34).

À partir du milieu de l'été, le SIDA devient une rubrique quasi quotidienne de la grande presse. L'arrivée en France de l'acteur Rock Hudson, qui a publiquement annoncé être atteint du SIDA et doit se faire traiter à l'hôpital américain de Neuilly, les premières données sur le nombre de « séropositifs » ou de « porteurs sains » en France, les échos et anecdotes multiples en provenance de l'étranger, et notamment des États-Unis maintiennent un flux d'information régulier ; s'y ajoute le développement du conflit entre l'Institut Pasteur et les autorités américaines à propos des brevets.

« Parier contre la peur » et la fatalité du SIDA

Le 9 août, le *Nouvel Observateur* consacre un dossier à *« L'onde de choc du SIDA »*. Après deux articles consacrés à la panique à Hollywood et à l'évolution du mode de vie des homosexuels, N. Bensaid propose de *« Parier contre la peur »*. Rappelant que le SIDA, maladie inconnue essentiellement transmise par voie sexuelle, fascine, il juge que *« cela n'explique pas l'ardeur que l'on met à alimenter cette fascination et cette peur »*. On peut comprendre la nécessité d'informer le séropositif de son état (cela signifie qu'il doit prendre des précautions mais *« aussi et surtout qu'il sera peut être, un jour, frappé par la maladie, c'est à dire, pour le moment du moins, qu'il en mourra »*). Mais :

> *« Que les infortunés qui apparaissent aux groupes "menacés" subissent un sort aussi cruel n'oblige en rien à plonger l'ensemble de la population, qui n'en peut mais, dans une angoisse sans issue. Pour le moment, le seul résultat de cette médiatisation à outrance a été la condamnation de l'homosexualité. Il n'était pas nécessaire de mobiliser l'opinion pour instituer un test sur tous les dons du sang. En*

---

144 179 sont décédés. 69% des cas sont des homosexuels. On compte 12 cas de transfusés, 5 de toxicomanes et 3 d'hémophiles. 99 cas (soit 25%) n'ont pas de facteur de risque identifié. Parmi eux, 73 sont originaires d'Afrique ou des Caraïbes.

courant le risque, d'ailleurs, de réduire le nombre des donneurs : tout le monde n'envisage pas de gaieté de cœur de se voir révéler, à l'occasion d'un geste généreux, une menace de cette gravité. Pourquoi ne pas laisser les bonnes gens croire que, dans la course de vitesse qui s'est engagée entre la diffusion de la maladie et la découverte d'un traitement efficace, c'est la diligence des savants qui gagnera ? C'est un pari qui en vaut bien un autre, mais qui suppose, il est vrai, un peu de silence, et pourquoi pas ? d'hypocrisie ».

Dans un article sous forme de questions réponses, F Gruhier indique qu'en France, on est passé depuis le début de l'année de 4 nouveaux cas par semaine à 2 par jour, ce qui est sans doute sous-estimé. Mais même chaque nouveau cas décédait immédiatement, *« on ne compterait "que" sept cents morts par an. Contre 13 000 pour les accidents de la route... »*. Il ne faut pas paniquer : si le rythme d'expansion *« fulgurant »* de la maladie *« pourrait inquiéter »*, *« la réponse de la science est tout aussi fulgurante »* : deux ans pour identifier le virus, un an de plus pour le cartographier. Extrapolant à partir de tests dans les centres de transfusion ayant montré que près de 2% des donneurs sont positifs, *« presque le double du taux mesuré sur les dons antérieurs [ce qui montre que les sujets à risque cherchent à se faire tester] »* et se limitant à un taux de 1%, F Gruhier *« en arrive donc au chiffre d'au moins un demi-million de Français dont le sang présente les traces d'un contact avec le virus »*. Aux États-Unis, l'estimation est de deux millions.

Le 18 août, *Le Monde* publie un long entretien avec le Dr Rozenbaum, sous le titre *« SIDA : Informer sans déformer »*. Interrogé sur la récente *« débauche d'articles et d'émissions de télévision consacrés au SIDA »*, il répond :

« Il faut informer sur le SIDA, mais certainement pas de la manière dont on le fait actuellement, en mettant en avant tous les aspects effrayants, tous les aspects scandaleux, tous les aspects sordides de cette maladie. [...] Le problème est réel, mais il ne justifie en aucune manière [la façon dont on en fait] une peste, avec tout ce qui est attaché à ce terme : malédiction, frayeur, angoisse, fantasmatique. Ceci est une erreur fondamentale ».

En dehors des rapports sexuels et de la voie sanguine, le SIDA s'avère une maladie très peu contagieuse, et aucun cas n'a été documenté de transmission par simple contact, dans l'entourage familial ou médical des malades ; il y a même *« 30% des partenaires sexuels [réguliers] de malades qui n'ont même pas la trace du virus »*. Les attitudes "préventives" cherchant à isoler les malades sont *« complètement absurdes »*.

« Ces photos de scaphandriers que l'on voit partout n'ont pas été prises dans un hôpital mais dans une prison où a eu lieu un mouvement de panique, d'ailleurs alimenté par la presse. Mais je veux redire qu'il n'y a aucune [justification] scientifique à cela ».

On peut *« absolument »* dire que le SIDA est une maladie sexuellement transmissible. Comme on lui fait observer que le taux de mortalité du SIDA est *« quand même plus élevé »* que celui des autres maladies de ce type, le Dr Rozenbaum répond :

> *« [...] On peut prendre l'exemple de l'hépatite B et se poser très sérieusement la question de savoir si cette maladie, sexuellement transmissible, n'est pas responsable de plus de morts que ne l'est le SIDA. En France, on estime que le nombre annuel de morts par l'hépatite B est de 200 à 500 [et que] au moins la moitié la transmission [se fait] par voie sexuelle : cela veut dire qu'au moins 100 personnes meurent de cette maladie après des rapports sexuels. »*
>
> *« La grande majorité des gens qui sont infectés par [le LAV/HTLV-III] n'auront aucun symptôme, ou des symptômes mineurs. En fait, c'est une minorité qu'on estime à environ 3% à 7% qui va faire cette forme grave de l'infection par le virus. »*

S'agissant des séropositifs, la prévention de la maladie est encore difficile.

> *« On pense qu'il n'est pas bon de se faire réinfecter. C'est à dire que les gens qui sont déjà positifs ne doivent pas permettre de redonner de la vigueur au virus par une deuxième infection. »*

Par ailleurs il existe des antiviraux en cours d'expérimentation, comme l'HPA-23, qui bloque la réplication du virus ; mais son effet ne paraît que temporaire, et oblige à des traitements au long cours. Ils comportent naturellement des effets secondaires.

> *« Ce traitement n'est fait actuellement que chez les malades ou ceux [...] dont la probabilité d'évolution vers la maladie est importante. Nous ne pouvons pas pour des raisons éthiques pratiquer ce traitement sur des gens qui sont simplement infectés parce que nous savons que chez au moins 90% de ces gens une maladie grave ne se développera jamais. »*

S'agissant de la prise en charge des patients, il estime qu'il y a un problème d'ordre qualitatif :

> *« Le public médical est au moins aussi sensible que le grand public aux campagnes de presse. Il y a un rejet très important des gens qui seraient concernés par ce problème du SIDA, y compris parfois dans le corps médical. [Les pouvoirs publics n'ont sans doute pas pris conscience de l'importance de ce problème]. »*

Dans le *Quotidien du médecin*, le Dr A. Marié appelle au calme :

> *« L'ensemble de la population n'est pas directement menacée par le SIDA, contrairement à ce que pourrait laisser croire le vent de panique actuel. Les chiffres montrent clairement que l'immense majorité des cas actuellement recensés ne concerne que les populations à risque [...] En pourcentage, [le nombre de malades n'appartenant pas à ces groupes] représente 5,9% des cas contre 9,1% il y a*

deux ans. [...] Le SIDA frappe essentiellement les groupes à risque déterminés, au premier rang desquels figurent les homosexuels et les toxicomanes. Sont également concernés les hémophiles et les transfusés, mais pour ces derniers groupes la mise au point de tests de dépistage devrait sensiblement améliorer la situation » (« Sida : on se calme » ; 28/08/85).

Le Monde rapporte que le contentieux franco-américain sur les retombées financières des tests de dépistage s'envenime : le test Pasteur n'est toujours pas autorisé aux États-Unis, et la demande de brevet sur les applications diagnostiques du virus est toujours en cours d'examen. (14/08/85). Comme l'explique le *Quotidien du médecin :*

«[la France s'est montrée fair-play, à la différence de la Grande-Bretagne] qui attend la fabrication d'un test par Wellcome avant de prendre des mesures de dépistage obligatoire. Cette attitude libérale n'a certainement pas aidé Pasteur Diagnostics, qui [...] a eu bien du mal à se défendre sur son propre terrain. En province, parmi les CTS interrogés, aucun n'utilise le test Pasteur : "Nous avons été contactés trop tardivement", "Nous préférons travailler avec un laboratoire (Abbott, le plus souvent) qui nous fournit déjà nos tests hépatiques". »

Diagnostic Pasteurs se déclare cependant satisfait de sa part de marché, évaluée à 40%. (21/08/85).

Fin août, la presse rend compte d'une réunion d'information consacrée à la lutte contre le SIDA au ministère de la santé. Le *Quotidien du médecin* note qu'il n'y a toujours pas de décision prise sur le remboursement des tests effectués hors des ETS[145]. Par ailleurs, une réflexion est en cours sur la libéralisation de la vente des seringues[146]. Pour JY Nau, ce point est un *« vrai dilemme »*. Le Pr Roux donne une interview à *L'Humanité* :

« Quelle politique sanitaire a été définie en France contre le SIDA ?

Il faut d'abord souligner qu'il ne s'agit pas d'un grand problème de santé publique, dans la mesure où depuis 1982 350 cas environ ont été enregistrés en France. N'oublions pas que 450 cas de tétanos ont été dépistés durant la même période et que 18 000 cas de tuberculose sont signalés tous les ans. Cependant, la France est, parmi les pays européens, la nation la plus avancée en ce qui concerne les mesures prises pour combattre la maladie. [...] La procédure pour inscrire le test de dépistage à la nomenclature est en cours. Les laboratoires publics et privés vont donc pouvoir le pratiquer très prochainement. Il sera remboursé par la Sécurité sociale. » (L'Humanité, 03/09/85).

---

145 *Le Monde* (30/08/85) indique que le Pr Roux a annoncé que le test, *« bien que non inscrit à la nomenclature de la Sécurité Sociale, est dorénavant effectué à titre gratuit dans les établissements hospitaliers français »*.

146 Cette mesure a été notamment réclamée par le Dr Olivenstein, figure éminente de la lutte contre la toxicomanie.

L'affaire des détenus séropositifs de Bordeaux-Gradignan

Fin août, les syndicats de surveillants révèlent que des détenus de la prison de Bordeaux-Gradignan sont séropositifs (6 sur 14 testés): *« Les résultats [d'un dépistage] pratiqué en juillet à l'occasion d'une collecte de sang et ébruités par un tract [syndical] ont aussitôt créé un début de psychose »* rapporte F. Nouchi dans *Le Monde* (23/08/85).

> *« "Nous avons peur et nous ne savons rien de cette maladie. Pourquoi ces gens ne sont-ils pas accueillis dans un centre spécialisé ?" a déclaré le délégué FO de la prison. Ces résultats n'étonnent pas vraiment le docteur Bénézech, médecin chef [pénitentiaire] : "La population carcérale a toujours été une population à haut risque pour toutes les maladies infectieuses. Avant, nous avions la syphilis et l'hépatite virale. Maintenant c'est le SIDA." Il ajoute que "plus de 10% des détenus sont héroïnomanes". »*

F. Nouchi indique qu'un dépistage sera prochainement effectué sur tous les détenus toxicomanes, et que des mesures simples de précautions ont été communiquées aux séropositifs. *« La promiscuité, l'homosexualité et la toxicomanie, tout concourt à faire de l'univers carcéral un lieu à haut risque du SIDA »*. Des taux comparables ont été observés dans des prisons belges et allemandes. Le syndicat FO réclame l'isolement des séropositifs dans des quartiers isolés, l'octroi de tenues spéciales (masques, gants, combinaisons jetables) et un dépistage systématique chez tous les détenus. Le lendemain, sous le titre « Virus carcéral », le correspondant intérimaire du *Monde* précise que l'affaire *« a éclaté après l'habituelle collecte du CRTS en juillet dernier »* ; le Dr Benezech a informé les détenus séropositifs de leur état, et les gardiens ont fini par apprendre leur situation. La CDFT s'étonne que cela éclate à Gradignan plutôt qu'à Fresnes ou à Fleury, où ces cas existent aussi. FO se défend d'avoir des arrières pensées :

> *« mettez-vous à la place de ceux qui sont en contact avec le sang des détenus (il y a beaucoup d'automutilations en prison), avec les postillons de ces gens là [...] et vous comprendrez que les surveillants aient peur pour leur peau » (24/08/85).*

S'agissant de l'attitude à l'égard des détenus séropositifs, *Libération* cite une note du 10 juin du Dr Espinoza au personnel médical, rappelant l'inutilité de l'isolement mais recommandant, *« "pour éviter une contamination par voie anale" »* que le patient soit seul en cellule.

> *« Cette note reste surprenante en traitant de malades les sujets séropositifs, simples malades potentiels (et dans une proportion maximum de 10% jusqu'à plus ample information) » (23/08/85).*

La panique va-t-elle gagner la France ?

Début septembre, le flux d'informations s'accroît. La presse rapporte les estimations du Dr

Brunet, selon lequel de 30 000 à 50 000 personnes seraient porteuses du virus du SIDA, à partir d'une extrapolation des données américaines (*Quotidien du médecin*, 04/09/85) et indique qu'à l'étranger, les États-Unis instaurent le dépistage systématique pour toutes les nouvelles recrues de l'armée ; en Suède, un projet de loi imposant l'isolement coercitif des patients atteints du SIDA a été déposé (*Quotidien du médecin*, 04/09/85). Une mutinerie éclate dans une prison belge, où les détenus exigent l'éloignement d'un détenu porteur du virus. L'OMS annonce que 14 000 cas de SIDA ont été recensés depuis 1981 ; elle estime que plusieurs millions de personnes ont été en contact avec le virus, et sont potentiellement contagieuses. (*Le Monde*, 05/09/85).

Le 7 septembre, *Libération* revient sur l'affaire de l'Hevac B qui a avait éclaté en juin 1983.

> *« À l'origine de l'histoire, une simple question théorique : le vaccin contre l'hépatite B, préparé à partir de plasma sanguin [américain] présentait-il un risque de transmission du virus du SIDA ? Interrogation qui fut le prétexte à l'un des plus grands dérapages journalistiques qu'ait connu le SIDA au détriment de l'Institut Pasteur [...] Le préjudice commercial est difficile à évaluer : plusieurs dizaines de millions de francs murmure-t-on à l'Institut Pasteur. »*

Il rend compte d'une publication de l'Institut Pasteur qui s'est assuré que les processus de production de l'Hevac B inactivent bien le virus LAV et confirme donc à nouveau l'innocuité du vaccin (Barré-Sinoussi & al., 1985b).

À Créteil, après une greffe de cœur, on découvre que le donneur présente un ganglion suspect ; il s'avère séropositif. (*Quotidien de Paris*, 11/09/85). Sous le titre *« SIDA : la grande peur ravage le monde »*, le *Quotidien du médecin* rapporte notamment qu'une liste noire d'acteurs susceptibles d'avoir le SIDA circule à Hollywood, qu'un jury du Connecticut s'est enfui à l'arrivée d'un prévenu séropositif, que la Pologne envisage d'instaurer le dépistage systématique des toxicomanes, hémophiles et homosexuels ; à New York, des parents refusent d'envoyer leurs enfants à l'école et manifestent contre la décision des autorités d'accepter l'inscription d'un jeune hémophile séropositif (12/09/85).

Une déclaration à l'AFP d'un médecin de l'hôpital Necker qui indique qu'en France, 58 enfants séropositifs fréquentes crèches et écoles suscite une grande émotion, ce qui oblige les fédérations de parents d'élèves, G Dufoix et JP Chevènement (ministre de l'éducation nationale) à en appeler au bon sens. Pour ce dernier *« il n'appartient pas aux hommes de science de tenir des propos qui peuvent prêter à confusion »*. Les médecins de Necker exposent les difficultés qu'ils rencontrent pour convaincre de l'absence de risque pour l'entourage de leurs petits patients.

> *« Le pire, c'est le mal que fait cette panique autour du SIDA. C'est horrible de voir que ces enfants, qui sont comme les autres, sont traités comme des pestiférés*

à l'extérieur de l'hôpital » (« Halte à la psychose », Quotidien de Paris, 13/09/85).

Le Monde cite les résultats d'un sondage :

> *« 44% des Français craignent d'être un jour touchés, personnellement ou dans leur entourage, par le SIDA. Si un enfant atteint du SIDA fréquentait la même école que leurs enfants, 11% des Français demanderaient l'exclusion du petit malade, 14% garderaient leur enfant à la maison, plus d'un tiers le mettraient en garde afin qu'il évite l'élève atteint. 88% veulent que l'on dise la vérité aux donneurs de sang quand leur test est positif. Enfin, 41% des personnes interrogées sont d'accord pour dire que la peur du SIDA est une cause de discrimination injuste envers les homosexuels, 42% sont d'un avis contraire ».*

Dans un éditorial, JY Nau estime

> *« le constat chiffré de l'épidémie est à la fois inquiétant et rassurant. [...] La plupart [des 15 000 personnes touchées dans le monde] appartiennent à des groupes à risques comme les homosexuels ou les grands toxicomanes. Mais [on observe] de nouvelles victimes. Des malades transfusés par du sang infecté, des prostituées et même des enfants dont la contamination peut être soit sanguine, soit transplacentaire. Ils sont peu nombreux, mais en frappant des "innocents", la maladie provoque désormais l'angoisse de l'opinion. »*

De plus, on craint que plusieurs millions de personnes soient concernées dans le monde.

> *« Pour la première fois avec le SIDA, les résultats de l'observation scientifique, loin de rassurer l'opinion, amplifient au contraire les réactions de crainte [...] L'épidémie du SIDA impose le pari de l'information à tout prix ». (13/09/85)*

Divers sondages montrent que le SIDA préoccupe les Français. 21% des personnes interrogées se prononcent pour refuser les transfusions sanguines (*Libération,* 13/09/85). Selon deux sondages réalisés par Paris-Match et VSD, 50% des Français pensent que les receveurs de sang sont menacés. 96% approuvent la mise en place du dépistage, et 9% refuseront de donner leur sang à cause du test (Quotidien du médecin, 13/09/85 et 17/09/85).

Dans un gros dossier, le Point évoque longuement la situation des homosexuels et bisexuels, et s'interroge sur la spécificité africaine du Sida, où la maladie paraît se développer rapidement et touche beaucoup plus les femmes.

> *« Cela posé, il est grand temps de crier très fort "halte à la panique" qui a gagné la France ces dernières semaines [...]. Halte à l'angoisse, du moins si vous ne faites pas partie des groupes à risques : homosexuels masculins, bisexuels, toxicomanes qui se piquent, hémophiles traités par produits sanguins. À risque aussi, les épouses, les partenaires sexuels. »*

M. Franck évoque les angoisses de personnes atteintes d'eczéma, ou ayant eu, il y a 10 ans, une aventure extraconjugale, précise l'absence de contamination du personnel hospitalier, ainsi que la dureté avec laquelle la séropositivité est parfois annoncée par des médecins peu formés.

> *« Peut-on savoir dans quel pourcentage les Français sont actuellement porteurs d'anticorps ? Impossible tant que l'on aura pas les résultats d'au moins 100 000 tests [...] Et encore ! une évaluation globale ne voudra rien dire. Le virus du Sida s'est actuellement répandu essentiellement dans la région parisienne et dans quelques autres grands centres urbains (Marseille en particulier). Exemple : les résultats ont tous été négatifs dans quatre villes de province sur six où, avant la généralisation du dépistage, on avait, dans chacune, testé 1 000 dons. Certains ont commis une lourde erreur en montant en épingle une étude indépendante réalisée il y a quelques mois par la banque du sang de l'hôpital Cochin. Là, sur quelques 7 000 dons, on en avait trouvé 38 positifs au test, soit un peu plus de 5‰. Mais les échantillons de sang testés avaient été, en forte proportion, recueillis dans le quartier Beaubourg, un des quartiers chauds de la capitale pour les drogués et les homosexuels. Depuis, sur les 11 000 dons recueillis sur l'ensemble de la région parisienne par le CNTS, on en a trouvé 11 positifs, soit 1‰. Attention : ne pas calculer à partir de là [...] Encore une fois, Paris n'est pas la France. »*

Cependant, 40% des homosexuels qui consultent dans les centres antivénériens sont séropositifs.

> *« Pis encore : la proportion des tests positifs atteint 75% parmi les hémophiles [...] Comment est-ce possible ? Chaque lot de ces dérivés sanguins est fabriqué à l'usine du CNTS à Orsay à partir de 1 000 litres de sérum représentant 5 000 dons. Il suffisait dans le passé qu'un seul de ces dons du sang contint le virus pour contaminer l'ensemble d'un lot de produits hémorragiques. Dans le passé, car non seulement tous les échantillons sont maintenant éliminés, mais un récent traitement par la chaleur [...] assure encore davantage la sécurité. Les hémophiles non encore touchés ou à naître ne risquent plus rien. "Nous avons peur des conséquences du passé" dit AM Couroucé, chef du laboratoire de [virologie] au CNTS. Pourtant, sur les quelques 5 000 hémophiles français, 3 seulement jusqu'ici ont été atteints du Sida. Et sur les 400 cas survenus en France, 13 ont pour origine des transfusions, le plus souvent des transfusions multiples. Alors pourquoi cette inquiétude ? Parce que rien ne permet jusqu'ici – faute de recul – de préciser quelle proportion parmi les porteurs asymptomatiques développera la maladie. Sur l'expérience acquise, on avance un chiffre de 10%. »*

Avant l'apparition de la maladie proprement dite, il y a une étape intermédiaire, appelée para-SIDA ou ARC (lymphadénopathies, etc.). *« Dans les consultations, on dépiste aujourd'hui*

six à huit ARC pour un Sida », homosexuels, hémophiles, drogués. On est inquiet pour des transfusés du passé.

> « *Le Pr Salmon [du CNTS] dénonce : "On abuse des transfusions. Toute considération sur le Sida mise à part, la transfusion n'est pas quelque chose d'anodin. Il y a encore des hépatites transmises par le sang, des hépatites non-A non-B dont le virus n'est pas dépistable dans les dons du sang. Des cas de paludisme aussi, qui peuvent être mortels s'ils ne sont pas identifiés à temps [...] D'autres maladies infectieuses encore. Toute transfusion d'un seul flacon de sang est une transfusion abusive. Beaucoup de transfusions sont abusives".* »

L'article conclut sur l'évolution des pratiques sexuelles, et sur les voies de recherche en cours (16/09/85).

Le 28 septembre, le Dr Escoffier-Lambiotte annonce dans *Le Monde* que « *50 000 Français seraient porteurs du virus du SIDA* ». À partir des premiers résultats du dépistage des donneurs de sang, qui fait apparaître un taux de séropositivité de 1‰, elle extrapole à l'ensemble de la population, « *les donneurs de sang sont très représentatifs de l'ensemble de la population, et il est vraisemblable, étant donné que tous les sujets "à risque" sont écartés du don du sang, qu'il s'agit d'une estimation minimale* ». Elle note que chez les donneurs, le taux est plus élevé dans les grandes villes, alors que dans les régions rurales on ne détecte pas un seul séropositif.

> « *Pour le moment, nul ne peut dire avec certitude ce que l'atteinte virale signifie pour l'avenir des sujets concernés. La durée d'incubation de la maladie peut dépasser 5 ans. Il est donc possible que certains des donneurs de sang ainsi identifiés aient un jour le SIDA à une époque où il paraît vraisemblable que des moyens thérapeutiques auront été découverts. Mais il est possible aussi que nombre d'entre eux restent "porteurs sains" du virus au même titre que certains porteurs du virus de l'hépatite* ».

Les risques de contamination de leur entourage n'en demeurent pas moins réels, d'où la nécessité de les informer, et la mise en place d'un dispositif d'accueil et d'information, et de centres de dépistages destinés aux sujets à risque (28/09/85).

Le Point évoque les problèmes de fiabilité de certains tests : les résultats positifs des tests effectués par un laboratoire d'analyse médicale parisien utilisant la méthode d'immunofluorescence sont communiqués aux patients alors qu'ils sont ultérieurement infirmés par l'Institut Pasteur, qui utilise une méthode radioimmunologique (30/09/85).

L'action des autorités publiques

L'audit du CNTS par l'IGAS

C'est en juillet que la mission de l'IGAS a remis son rapport définitif sur le CNTS, qui a été

conçu, à la différence du prérapport focalisé sur les critiques du Pr Ruffié, comme un audit complet du centre.

S'agissant de l'activité du CNTS, le rapport salue la forte croissance de la production de concentrés d'immunoglobulines et de facteur VIII, domaines où des importations sont restées longtemps nécessaires. L'autosuffisance est atteinte courant 1984 pour les concentrés standard de facteur VIII.

> *« Par la suite on a même eu des excédents de concentrés de facteur VIII français. Cela peut être interprété de deux façons : surévaluation des besoins mais surtout limitation des demandes en raison des risques du SIDA (cela nous a été confirmé par les utilisateurs qui ont en particulier abandonné les traitements à titre prophylactique), utilisation de produits étrangers chauffés pour les mêmes raisons ».*

L'analyse des importations montre que

> *« le diminution quantitative des produits importés pourtant très nette ne s'accompagne pas d'une diminution en valeur, un glissement s'étant opéré vers des produits plus chers. Il y a donc lieu de poursuivre les efforts de substitution des produits français »,*

Le remplacement des coûteux facteurs VIII activés par du PPSB contribue à cet effort.

Pour autres produits, la demande de plasma sec diminue (mais moins fortement qu'à Lille), alors que l'albumine est en forte expansion, moins qu'à Lille. Pour les réactifs, le CNTS paraît occuper un rang intéressant dans les produits monoclonaux ; il s'interroge sur l'arrêt de la préparation des produits nécessitant l'immunisation préalable du donneur, mais craint la réaction de ses clients.

Le CNTS a diminué sa collecte et surtout ses achats de sang total ; pour le plasma matière première, ce sont les achats qui contribuent à la croissance de l'approvisionnement[147]. Le rendement de la production a notablement progressé, et les nouvelles installations offrent de bien meilleures conditions de stérilité qu'en 1980[148].

Au titre de l'amélioration des produits, le CNTS développe plusieurs programmes :

> *« En priorité vient l'inactivation virale des certains produits au premier rang desquels se situent les facteurs de coagulation en raison des risques avant tout de SIDA mais aussi d'autres virus [...] En effet, le dépistage n'évite pas tout risque et dans une certaine mesure laisse passer des positifs ».*

La mission juge qu'il faudrait y ajouter le développement de concentrés de facteur VIII de

---

147 Ils représentent 70% des 193 000 l utilisés par le CNTS en 1984, dont 80% en qualité cryo.

148 La mission note des points faibles, notamment au niveau de la décongélation et du poolage des plasmas qui *« n'offre pas encore toutes les garanties même si l'on trouve des conditions bien plus critiques dans les autres centres »*. Des améliorations seront prochainement apportées.

haute pureté, dont les importations représentent plus de 6 millions de francs sur un total de 52 millions[149]. Le CNTS a fait le choix d'augmenter à l'avenir sa capacité de production, notamment pour d'albumine ; quoique jugeant ce choix logique, la mission s'interroge sur les perspectives d'augmentation de la demande de ce produit sans aucun risque viral, face à la propension des CTS d'écouler du PFC, moins coûteux pour l'utilisateur, et plus sûr désormais grâce au dépistage.

> *«Il serait indispensable de procéder à des études répondant à la préoccupation de limiter au maximum les risques de contamination virale par la réduction de l'utilisation du plasma ».*

S'agissant de la gestion du CNTS, la mission juge ses outils (informatique, comptabilité analytique notamment) insuffisants. Elle relève que la marge réalisée sur la revente des produits importés, qui doit servir au financement de la recherche, est traitée comptablement d'une façon qui rend ininterprétable la situation réelle de trésorerie, et que les fonds correspondants, en attente d'affectation par le ministère, ont été utilisés pour le financement courant du CNTS. Fin 1984, la dette du CNTS à l'égard du ministère s'élève à 28 millions. S'agissant des frais de personnel, les inspecteurs notent la technicité croissante des emplois, et reconnaissent que le CNTS, dont les salaires sont indexés sur ceux de la sécurité sociale, ne maîtrise que marginalement l'évolution de sa masse salariale[150]. Quant à la structure financière, la mission juge que le renforcement des capitaux permanents et la maîtrise des stocks sont les deux voies de son rétablissement durable.

La réflexion sur le dépistage en dehors des dons du sang

Le 9 août, dans une note au conseiller social de Matignon B. Pêcheur, F. Gros suggère *« d'établir très vite [... ?...] une politique de prise en charge »* du test de dépistage en dehors de la transfusion *« afin d'éviter le rush vers les ETS »*. Mais B. Pêcheur veut éviter de *« donner l'impression d'une mobilisation générale qui dramatiserait encore plus le problème »* (CICJR, 1998).

Le 22 août, le premier ministre rend publique une lettre au secrétaire d'État à la Santé, dans laquelle il l'informe que le donneur doit être informé, dans le cadre d'un entretien médical, et après confirmation, du résultat du test de dépistage. L Fabius demande à E Hervé de veiller

> *« à définir les conditions techniques et financières de prise en charge qu'exige l'évolution de la maladie, [ses] services [devant] proposer des procédures permettant aux laboratoires publics et privés d'effectuer les tests de dépistage en précisant les modalités de remboursement. »*

---

149 Un seul malade utilise ces concentrés actuellement, mais il faut pouvoir répondre à la demande.

150 Elle relève que certains praticiens hospitalo-universitaires bénéficient de compléments de rémunération illégaux au regard de leur statut.

Il devra également prendre les mesures nécessaires à pour que l'information du corps médical et paramédical soit assurée, notamment par une brochure d'information nationale. L Fabius conclut que *« le rôle déterminant des équipes françaises est connu et doit être encouragé »*. (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 120).

Dans *Le Monde*, JY Nau, rappelant qu'un effet pervers du dépistage – gratuit – effectué dans les ETS est d'attirer les donneurs à risques, estime qu'il semble écarté puisqu'une récente circulaire demande que les hôpitaux les accueillent. (24/08/85). Selon le *Quotidien du médecin*, aucune décision relative aux structures d'accueil n'est encore prise, et *« rien n'est donc encore décidé au niveau du remboursement des tests réalisés en dehors de la transfusion sanguine »* (28/08/85).

Le 4 septembre, le Pr Roux demande au cabinet du ministère des affaires sociales de *« permettre à tous les laboratoires privés [...] d'effectuer les tests »* et conclut à la nécessité de consulter la commission de nomenclature (CCJR, 1999).

Le 26 septembre, le successeur de F Gros à Matignon, P. Joliot, tient une réunion informelle consacrée aux mesures de rétorsions envisageables contre la non reconnaissance du brevet Pasteur par les États-Unis. On y envisage de freiner les autorisations de mise sur le marché de médicaments américains, voire de revenir sur l'autorisation du test Abbott. P. Joliot émet des réserves sur ce type d'action. L Schweitzer lui indique *« Il faut soutenir, comme vous le proposez, Pasteur par tous les moyens, y compris étatiques et vigoureux, mais ne pas être irresponsable »*. Le 9 octobre, le cabinet du ministère des affaires sociales propose, parmi diverses *« mesures ponctuelles à effet d'affiche fort »*, *« l'inscription à la nomenclature du seul test Pasteur »* (CICJR, 1998).

Les prélèvements dans les prisons

À la suite de l'affaire des détenus séropositifs de la prison de Bordeaux-Gradignan, le préfet de la Gironde transmet un rapport au ministère de la justice et à celui des affaires sociales.

> *« Il apparaît que le principal responsable [de cette affaire] qui a pris une dimension anormale, provoqué des perturbations dans les services pénitentiaires et entraîné une psychose et des alarmes injustifiées [...] est le Dr Bénézech qui a orchestré une saisine des médias et pris dans la prison des initiatives d'une maladresse telle qu'a été enclenché un processus non maîtrisable. [...] La décision d'isoler totalement les détenus porteurs sains a engendré une véritable psychose, alors que cette mesure ne paraissait pas entièrement justifiée [...] Les consignes et mesures d'hygiène prodiguées aux détenus laissant apparaître une contagion possible par les brosses à dent ou le linge sale a créé un trouble dans l'esprit des personnels [...] » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 138).*

Le 5 septembre, la DGS et de l'administration pénitentiaire adressent aux établissements pénitentiaires une fiche technique sur les infections à virus LAV *« destinée à fournir une infor-*

mation objective et à aider à dédramatiser les situations provoquées par la mauvaise connaissance de cette maladie virale ».

> *« [...] Le problème du dépistage systématique des anticorps anti-LAV dans les établissements pénitentiaires a été récemment soulevé [...] Ce dépistage n'apparaît pas justifié. En effet, dans l'état actuel des connaissances, il n'entraîne pas d'action thérapeutique. Les renseignements qu'il apporte sont très relatifs. Le test positif indique seulement qu'une personne a été en contact avec le virus. Il est d'ailleurs possible d'obtenir un résultat négatif chez une personne infectée si l'examen a été réalisé peu de temps après l'infection (l'apparition d'une séropositivité survient 3 à 6 semaines après l'infection). Au surplus, on ne peut exclure une contamination qui surviendrait après la réalisation du test. Pour cette raison, les centres de transfusion sanguine testent chaque prélèvement effectué. Un résultat négatif isolé qui n'a que la valeur d'un instantané ne constituerait qu'une fausse sécurité ». (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 139).*

La circulaire précise les modes de contamination et les mesures d'hygiène à prendre[151], et recommande une information des personnels et des détenus :

> *« Les interprétations mythiques à l'égard de cette infection virale conduisent parfois les personnels à des réactions de rejet des personnes porteuses du virus, même dans les cas où à l'évidence elles ne sont pas malades. Il est donc nécessaire [d'informer les personnels sur le mode de contamination et] d'informer les détenus sur les modes de transmission de l'infection virale. Cette information évitera peut-être qu'une personne infectée transmette la maladie en prison ou après sa sortie. L'isolement des [séropositifs] n'est pas justifié [...] lors des promenades, du travail, des parloirs. Dans certains cas, sur proposition médicale, les personnes devront pouvoir être placées en cellule individuelle ».*

Mi septembre, le comité de coordination de la santé en milieu carcéral[152] évoque les problèmes que pose le dépistage en milieu carcéral. Le principe de l'information du détenu séropositif est arrêté. En revanche, les pratiques de certains médecins qui effectuent un dépistage systématique chez les détenus toxicomanes paraissent inutiles : la proportion de séropositifs chez les toxicomanes est désormais bien connue (40 à 60%), la prévention passe par une information collective, et aucune thérapeutique ne peut être mise en œuvre.

> *« Les inconvénients d'un tel dépistage sont évidents en prison : violation du secret médical et risque de divulgation, réaction de rejet et mise à l'écart, moments de panique, possibilité d'actes désespérés de personnalités fragiles, exploitation et*

---

151 le sang et les rapports sexuels. *« A la différence de l'hépatite virale B, la contamination par la salive n'est pas démontrée. Elle ne justifie donc pas des précautions telles que les couverts à usage unique. Dans les contacts de la vie quotidienne, le respect des règles d'hygiène suffit amplement à protéger d'une contamination par le virus du SIDA, beaucoup moins contagieux que celui de l'hépatite B ».*

152 Ce comité a été officialisé en août 1985. Participent à cette réunion le Dr Espinoza et Mme Pierre (DGS).

déformation par les médias, etc. qui contribuent à accroître les difficultés de gestion pénitentiaire dans des établissements surencombrés. »

Selon le compte-rendu, les collectes en prison ne sont pas évoquées (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 141).

Le suivi des décisions de juin-juillet

Le 13 septembre, le Pr Roux écrit au Dr Garretta :

« Mon attention a été appelée sur les importations massives de produits antihémophiliques chauffés réalisées au cours de ces dernières semaines par le CNTS. Le CNTS a été chargé d'importer les produits sanguins d'origine humaine dont la production par [les ETS] est insuffisante pour couvrir les besoins nationaux ».

Il lui demande de s'assurer de l'état de l'offre des autres centres de fractionnement avant d'importer, et lui réclame un état des importations réalisées en juillet et août 1985 avec la justification de leur nécessité (ALM). Le 24 septembre, le Dr Garretta, lui présentant un état des distributions, lui indique notamment qu'il a distribué des produits de Lille chaque fois qu'ils étaient disponibles.

La DGS transmet au Dr Weisselberg le projet de circulaire relative au dépistage et à l'information des donneurs de sang et à l'utilisation des fractions coagulantes, précisant notamment les conditions de mise en œuvre des arrêtés de juillet. Ce projet comporte, au chapitre de l'attitude à adopter envers les personnes appartenant aux groupes à risques, six paragraphes *« appelant l'attention des ETS effectuant des collectes en milieu carcéral sur les précautions particulières à prendre »*[153]. Le bordereau de transmission mentionne l'accord du Dr Brunet. Quelques jours plus tard, le directeur de cabinet du secrétaire d'État donne son accord, sous réserve de quelques modifications. En particulier, les six paragraphes relatifs aux prélèvements en milieu carcéral sont supprimés[154] (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 143).

---

153 *« Il est établi, bien que les types de population ne soient pas identiques dans toutes les prisons, qu'un grand nombre de détenus appartiennent aux catégories à risque pour certaines maladies infectieuses. Cela est vrai actuellement pour la syphilis et l'hépatite virale. En conséquence, les ETS doivent prendre les précautions nécessaires lorsqu'ils vont collecter dans les prisons, en appliquant de la façon la plus stricte les mesures qui sont prescrites pour l'ensemble de la population »* : information des détenus invitant ceux qui sont risque de ne pas donner, interrogatoire confidentiel, coordination avec le service médical de la prison. Enfin, les collectes ne doivent servir de support à un dépistage systématique.

154 Les autres modifications portent sur l'hommage très appuyé que rendait le projet aux *« efforts remarquables »* de Pasteur, *« qui mérite la confiance des établissements de transfusion »* (supprimé au profit de la seule mention de l'antériorité de l'enregistrement du test Pasteur) et sur les modalités de vérification et de confirmation du résultat (le cabinet supprime la recommandation du recours à une marque différente d'Elisa pour la vérification d'un Elisa positif, et recommande le Western Blot comme méthode de confirmation, alors que le projet estimait que le choix restait ouvert compte tenu du manque de recul).

Le 19 septembre, un hématologue de l'hôpital Tenon à Paris écrit à un conseiller du premier ministre :

> *« Depuis le 1er août dernier le dépistage des anticorps anti-LAV est obligatoire dans tous les ETS. Cependant, il existe des stocks de produits sanguins lyophilisés ou congelés provenant de dons effectués avant le 1er août. L'arrêté de juillet dernier devrait être complété de façon à rendre également obligatoire la détection des anticorps anti-LAV de tous les produits non encore vérifiés » (OBJ, 1999).*

Le même jour, AM Casteret publie dans le Matin un article sur l'utilisation par certains ETS *« de stocks de produits sanguins non testés au risque de transmettre le virus »* :

> *« Le dépistage systématique des sangs à risque de SIDA [...] devait enfin nous préserver de tout risque de contamination par voie transfusionnelle. Las, c'était compter sans la lenteur d'action ou de compréhension de certains directeurs de CTS. Les tests de dépistage appliqués à tous les donneurs ? Ah, mais ils sont faits, puisque c'est obligatoire... La vérification des produits sanguins congelés avant le 1er août ? Ah, mais elle n'est pas systématique, puisque ce n'est pas obligatoire !*
>
> *Il arrive donc encore aujourd'hui, ponctuellement mais sûrement, que des produits en stock soient transfusés sans être vérifiés. Par qui ? Par certains petits centres de province dans lesquels, il est vrai, le risque de transmettre le virus est infime – mais il existe – puisque les donneurs séropositifs sont quasi absents (1 à 2‰ dans l'ensemble de la France).*
>
> *Bien plus grave : de tels produits ont été utilisés récemment en région parisienne alors que – les statistiques réalisées en juillet et en août sur la totalité des dons parisiens le confirment – le nombre de donneurs séropositifs est de 5‰ à Paris, 3‰ en petite couronne. "Un accident, dira-t-on. Une rupture de stock, l'urgence." Rien ne justifie actuellement une telle attitude. Voilà des mois que les centres auraient du se préparer.*
>
> *"Le CNTS, expliquait en juillet le Dr Garretta, a recommandé à tous les centres de contrôler systématiquement tous les produits en stock, exceptés [...] l'albumine et les immunoglobulines qui ne transmettent pas le virus". Restent le plasma frais congelé, les cryoprécipités et les globules rouges dont certains peuvent se garder six mois, voire un an.*
>
> *À l'heure où la folle rentrée des classes aux États-Unis inquiète la France [...], où les parents d'enfants sains s'obnubilent sur un risque imaginaire, la réalité passe inaperçue. Tout emploi de produits stockés non vérifiés est aujourd'hui criminel. Il est regrettable que le ministère soit obligé, le plus rapidement possible, de légiférer une nouvelle fois pour que cette pratique disparaisse. Et qu'on ne vienne pas dire que c'est pour des raisons d'économies. Le coût du traitement individuel d'une personne atteinte de SIDA aux États-Unis est estimé à environ 3 millions de francs lourds. Un test de dépistage coûte quelques dizaines de francs. Cherchez l'erreur »* (*« Transfusions au dessous de tout soupçon », Le Matin,* 19/09/85).

Le 29 septembre, trois médecins de l'hôpital Laënnec annoncent qu'un médicament immunosuppresseur, la ciclosporine, utilisé depuis 5 jours sur deux malades, a entraîné une nette remontée des lymphocytes T4, cible du LAV/THLV-III. Georgina Dufoix, ministre des Affaires sociales, publie un communiqué qualifiant d'espoir et de progrès indéniable cette découverte. Il s'avère rapidement que ces résultats, particulièrement préliminaires, ne sont pas confirmés, et la presse critique vivement la communication précipitée du ministre.

Le 10 octobre, Antenne 2 consacre une émission au SIDA, dont rend compte le *Quotidien du médecin*. Le Dr A. Marié note :

> *« On retiendra aussi quelques chiffres qui remettent justement les choses en place : ainsi, quand un malade meurt du SIDA en France, plus de mille meurent du cancer. Enfin, on a bien entendu parlé de la guerre des virus et des réactifs, et on a noté, à ce sujet, les propos un peu désabusés du Pr Montagnier, qui reconnaît que la France est en passe d'avoir perdu la guerre commerciale des réactifs, gâchant par des hésitations administratives l'avance scientifique initiale de notre pays » (QdM, 15/10/85).*

L'AFH : retour sur les actions menées jusqu'à l'été.

Le numéro de septembre de la *Nouvelle revue française d'hématologie* publie la recommandation du 1er juin adoptée par le comité médical de l'AFH lors du congrès de l'association, ainsi que quelques précisions du Dr Allain :

> *« Depuis le début du mois de juin [...] plusieurs éléments nouveaux sont apparus. Les premiers concentrés [chauffés] ont été mis à la disposition des hémophiles fin juin début juillet par le CRTS de Lille et le CNTS ; ces produits ont une existence officielle depuis le 1er août ; une période intermédiaire de 2 mois a été accordée par le ministère permettant d'utiliser les produits non chauffés encore disponibles, le dépistage [systématique des dons du sang] a été rendu obligatoire.*
>
> *Ces données nouvelles appellent plusieurs commentaires :*
>
> *L'obligation de [dépistage des dons] n'offre pas une garantie suffisante pour les receveurs de [produits] préparés à partir d'un grand nombre de donneurs (>500) vis à vis d'une contamination par le LAV. En effet, les anticorps IgG apparaissent 4 à 8 semaines après le contage, il a été décrit des porteurs de virus [séronégatifs] et le seuil de dépistage des anticorps peut être supérieur au seuil d'infectivité. Il est donc nécessaire de poursuivre la préparation des produits chauffés. À l'heure actuelle, seul les concentrés de facteur VIII et le PPSB chauffés sont disponibles et pas le cryoprécipité lyophilisé. En conséquence, les sujets atteints de maladie de Willebrand pour lesquels ce produit est utilisé devront être traités par du cryoprécipité congelé préparé à partir d'un petit nombre de donneur anti-LAV négatifs.*

Pendant la période intérimaire mentionnée plus haut durant laquelle les produits chauffés et non chauffés sont susceptibles d'être utilisés, les concentrés chauffés sont en priorité destinés aux hémophiles [séronégatifs]. Il ne semble pas que les produits non chauffés fassent courir un risque supplémentaire aux porteurs d'anti-LAV. En effet, les résultats préliminaires d'une étude multicentrique semblent indiquer que deux groupes d'hémophiles A séropositifs recevant soit un concentré non chauffé soit un concentré chauffé se comportent de façon identique en termes cliniques, hématologiques ou immunologiques sur une durée de 6 mois. Cette période de 2 mois malencontreusement discriminatoire aura néanmoins l'intérêt d'inciter les médecins en contact avec les hémophiles à effectuer systématiquement une recherche d'anti-LAV chez leurs patients.

[L'efficacité du chauffage des produits français est prouvée in vitro, mais des études cliniques comparatives et randomisées sont nécessaires]

Les médias se sont fait l'écho des mesures prises récemment par les autorités de santé nationale. Les responsables de l'AFH ont également attiré l'attention de leurs adhérents sur les problèmes liés au LAV. Ceci n'a pas manqué d'entraîner des inquiétudes de la part des hémophiles plus ou moins bien informés. En dehors de cas particuliers dont le médecin reste juge, il apparaît très souhaitable d'assurer [...] une information aussi complète et objective que possible bien préférable à une angoisse compréhensible et dans une large mesure injustifiée. Ainsi, l'incidence de 0,5% de SIDA sur une population d'hémophiles américains comportant 60-90% de séropositifs depuis 1984 suggère que seule une faible fraction des hémophiles contaminés développe une forme clinique de la maladie. Cinq cas de SIDA ont été diagnostiqués en France, ce qui représente une incidence de 0,1%. Il est vrai que l'incidence de l'anti-LAV varie en France selon les régions ; il est avéré qu'elle varie selon les centres et les habitudes de traitement entre 10% et 75%. Une étude réalisée dans 6 centres de traitement fin 1983- début 1984 a révélé une incidence d'anti-LAV de 47% chez 425 hémophiles. Ces chiffres provenant en majorité de la région parisienne surestiment sensiblement la situation nationale. En 1984, parmi 148 hémophiles suivis de façon prospective, 35% ont séroconverti. En 1985 on peut estimer qu'environ 50% des hémophiles de France ont été en contact avec le LAV et sont porteurs d'anticorps spécifiques et probablement de virus. La protection des sujets séronégatifs peut dès maintenant être réalisée par l'utilisation des concentrés chauffés ou des cryoprécipités anti-LAV négatifs.

La lutte contre la propagation et les conséquences de l'épidémie liée au LAV nécessite une information rapide des médecins et des modifications substantielles des attitudes vis à vis des patients et de leur traitement. En matière d'hémophilie, les objectifs à très court terme paraissent être : le dépistage des anti-LAV chez tous les hémophiles, l'utilisation immédiate des concentrés chauffés chez tous les sujets séronégatifs, la mise en place d'une information des hémophiles et de leurs proches ainsi que des mesures préventives destinées à arrêter la diffusion du vi-

rus, en particulier par voie hétérosexuelle, la généralisation des procédés d'inactivation virale à toute la production nationale » (Allain, 1985).

Le 12 septembre, lors d'une réunion des experts cliniciens du CNH, les conséquences des arrêtés du 23 juillet sont discutées. En particuliers, certains produits ne sont pas mentionnés dans l'arrêté : l'Autoplex, les cryocongelés, le cryolyophilisé. Le groupe recommande que, pour ce dernier produit, seul les produits issus de pools de moins de 10 donneurs demeurent remboursés. Le groupe examine également le courrier du Pr Boneu, transmis par le Dr Garretta qui l'a reçue de la DGS avec la demande d'en informer le groupe d'experts.

« La lettre a été lue en séance plénière en présence de M. Boneu. Compte-tenu des décisions récentes prises en matière de produits chauffés, le problème posé se trouve déjà résolu et Mme Larrieu doit répondre en ce sens au Dr Garretta » (OBJ, 1999).

Le 16 septembre, l'AFH écrit au secrétaire d'État à la santé, en se référant à sa motion du 10 mai :

« Je vous avais transmis [une motion de l'AFH] en vue d'obtenir que les produits antihémophiliques qui présentaient un risque important de transmission du LAV cessent d'être fabriqués et cédés en France au plus tard le 1er octobre de cette même année.

Nous nous réjouissons des mesures que vous avez bien voulu prendre en ce sens [par] l'arrêté du 23 juillet. Il est établi en effet que les dérivés sanguins qui n'ont pas fait l'objet d'un traitement spécial et qui continueraient d'être prescrits ne seraient plus pris en charge par l'assurance maladie.

Nous nous permettons toutefois d'attirer votre attention sur le fait que plusieurs types de produits n'ont pas à ce jour fait l'objet d'interdiction ou de contrôle alors que le risque de contamination qu'ils sont susceptibles de présenter est analogue à celui des concentrés.

1. *les cryolyophilisés de facteur VIII continuent d'être mentionnés dans l'arrêté du 24 décembre 1984 qui fixe leur prix de cession. Il conviendrait de les exclure du remboursement comme les concentrés pour en interdire toute fabrication et toute cession.*
2. *Aucune directive précise ne vise les produits congelés (cryocongelés et PFC). S'il est certain qu'ils bénéficient [du dépistage depuis le 1er juillet] rien en revanche ne rend obligatoire le contrôle ou la destruction des produits fabriqués avant cette date et qui peuvent être, selon la réglementation en vigueur, cédés pendant une période d'une année.*

L'expérience de ces dernières semaines nous montre à quel point l'existence de stocks ou de productions locales rend difficile à nos membres l'acquisition de concentrés chauffés pourtant désormais disponibles. Nous avons demandé à tous nos responsables régionaux et locaux d'être vigilants et de ne pas hésiter à poursuivre un centre continuant à distribuer des produits contaminés.

Mais nous comprenons aussi l'incidence financière que représente pour certains centres la destruction de stocks, et nous sommes convaincus que vous examinerez avec bienveillance et équité les demandes de compensation que ces centres pourraient adresser aux pouvoirs publics ».

Ce courrier est publié dans le numéro de septembre de la revue de l'AFH. Ce dernier est entièrement consacré au SIDA

« LAV, SIDA et hémophiles.

Que fait l'association ? Que retenir du flot d'informations, livrées parfois sans discernement ? Que faut-il craindre ? Que convient-il de faire ?

Vous êtes nombreux à vous interroger et c'est parfaitement légitime. Mais informer est bien difficile quand rien n'est sûr. L'absence de vérités scientifiquement démontrées ou de simples présomptions objectivement fondées, si elle permet d'écrire, ou de dire n'importe quoi, interdit à toute personne qui se veut responsable de présenter des opinions, des affirmations, des démentis qui ne pourraient être que personnels et subjectifs.

Vous ne trouverez donc pas, dans cette revue, de révélations, de mises au point tonitruantes et faussement définitives, mais simplement le point du travail accompli par votre association, au cours des derniers mois, les résultats obtenus, les actions à mener dans les prochaines semaines.

Comme vous le verrez, notre action a été guidée par deux lignes directrices :

- *l'hémophilie ne doit plus être, à l'avenir, concernée par le SIDA. Nous avons, pendant des années, reçu des produits contaminants ; nous n'accepterons plus désormais que des produits sûrs. Stopper les risques de contamination a été notre objectif numéro 1. Il est atteint. Cela posait aux pouvoirs publics et à la transfusion française de difficiles problèmes qui ont pu être résolus. Celle-ci s'est mobilisée, à partir du moment où tous ont été convaincus – le choc a été rude pour certains – que nos produits n'étaient pas au dessus de tous soupçons.*
- *examiner les conséquences de la contamination et prendre toutes les mesures nécessaires pour en éliminer les effets. Où en sommes nous ?*

  La contamination se traduit par la présence d'anticorps anti-LAV/HTLV-III. Ceux qui en seront dépourvus pourront dans l'état actuel des connaissances et en tant qu'hémophiles oublier le SIDA, à condition de n'employer que des produits sûrs.

  Pour les autres, les séropositifs, dont on ne peut dire, à ce jour, s'ils représentent 50% ou 80% des hémophiles fréquemment transfusés, les risques réels, connus, ne peuvent encore être estimés. La plupart resteront très certainement des porteurs sains, et ne seront jamais atteints d'une forme, même légère, de SIDA, mais rien ne permet de distinguer actuellement ceux qui courent un ris-

que plus important que les autres. [Ils doivent appliquer des mesures d'hygiène et des précautions vis à vis de leur entourage].

Une lecture attentive des pages suivantes devrait vous convaincre que votre association s'est mobilisée et le reste face aux risques du SIDA. Qui pourrait en douter et nous soupçonner de prendre à la légère la situation qui nous est faite alors que nous sommes tous, au sein de notre petite équipe dirigeante, profondément affectés par la disparition d'un jeune hémophile de 14 ans, mort du SIDA en juin dernier.

Ayez confiance, voyez votre centre de traitement, prenez contact avec votre comité régional, écrivez-nous. Votre association reste vigilante [...] »

La revue reproduit la motion du 10 mai et la lettre du 25 juin adressée à tous les hémophiles, et poursuit :

« Lors de sa réunion du 6 septembre 1985, le bureau a décidé de poursuivre auprès de tous les hémophiles, l'information entreprise avec le courrier du 25 juin [...] Tout au long de l'été, la presse a largement, et avec plus ou moins de bonheur, diffusé l'information sur le sujet "porteur" qu'est le SIDA. Les pouvoirs publics ont pris un certain nombre de mesures qui s'imposaient et lancé des mesures pour la prise en charge du suivi des personnes séropositives. Le centre de Lille et le CNTS ont poursuivi la fabrication et la distribution des nouveaux produits chauffés. Dans la période initiale, et afin d'éviter toute rupture de stock, des produits chauffés Immuno ont été importés en quantités suffisantes. La disponibilité pour les soins aux hémophiles n'est donc pas en cause et ne doit pas l'être. L'association a été très attentive à tout ce qui s'est passé ces derniers mois et est intervenue lorsque des situations "difficiles" lui ont été signalées. »

La revue établit ensuite une chronologie des *« points forts de ces derniers mois »*, de la rédaction de la motion du 10 mai au courrier adressé au ministère le 16 septembre.

«15 juin : des produits chauffés fabriqués par le CRTS de Lille sont disponibles. Un certain nombre de centres en ont de petites quantités. Le CNTS passe des accords ce qui lui permet de disposer de VIII (importé) et de PPSB, chauffés, avant les départs en vacances et en attendant de produire par les mêmes procédés.

[...]

4 juillet : le secrétaire général rencontre une personnalité proche du premier ministre pour lui présenter un dossier sur nos préoccupations.

[...]

24 juillet : publication au JO des tarifs de cession [...] Au 1er octobre, les concentrés lyophilisés non chauffés ne seront plus remboursés. L'arrêté reste muet sur les produits lyophilisés non concentrés, ce qui laisse libre cours à toutes les "entorses". Soulignons que le CNTS et Lille ont cessé leur production non chauffée dès fin mai.

[...]

6 septembre : le bureau de l'AFH décide de poursuivre son action pour qu'aucun produit lyophilisé non chauffé ne soit plus délivré et à plus forte raison fabriqué et pour que les hémophiles puissent être contrôlés et les séropositifs bien suivis.

16 septembre : courrier au secrétaire d'État à la santé pour demander l'interdiction du cryolyophilisé de facteur VIII si on ne peut le chauffer et pour évoquer le problème des stocks de produits fabriqués avant le dépistage sur les dons du sang – lyophilisés et congelés ».

L'article détaille ensuite les lignes d'action à propos des produits sanguins :

« AUCUN produit lyophilisé non chauffé ne doit plus être délivré pour les soins aux hémophiles. Nous serons intransigeants sur ce point et mènerons TOUTE ACTION que nous jugerons nécessaire pour faire échouer toute tentative de contournement des textes officiels qui, effectivement, peuvent prêter à interprétation. [...] Si, comme on nous l'a dit, les stocks de produits non chauffés ne peuvent être traités avec toutes les garanties scientifiques, ILS DOIVENT ÊTRE DÉTRUITS. [L'AFH s'associe aux demandes de compensations financières des CTS]. Nous demandons que toute anomalie dans la distribution de produits, que toute tentative d'écouler des produits non chauffés nous soit signalées très rapidement. Des actions sont prévues pour que ces agissements ne puissent se dérouler. Ceci est notre position sur la fabrication et la distribution des [cryolyophilisés].

En ce qui concerne les cryocongelés, il est encore trop tôt pour émettre une opinion. Pourra-t-on les fabriquer avec l'assurance d'une sécurité équivalente à celle des produits chauffés ? là est toute la question. Bien entendu, comme pour les autres produits, si les cryocongelés ont été fabriqués avant [la mise en œuvre du dépistage] et si leur contrôle n'est pas possible, ils doivent être écartés de la distribution. »

S'agissant du dépistage anti-LAV, le résultat du test demandé doit être communiqué en tête à tête, et le suivi du séropositif doit être gratuit.

« Pour répondre à certaines préoccupations [...] nous pouvons vous dire que sur la population d'hémophiles qui a déjà été testée, donc sur les hémophiles qui étaient perfusés assez régulièrement, le pourcentage de positifs varie selon les équipes de 50% à 80%. La différence entre ces chiffres vient sans doute de la population prise comme référence. Il est certain que si l'on inclut plus ou moins d'hémophiles peu traités, le résultat peut varier dans des proportions notables. Parmi ces hémophiles positifs, on retrouve toutes les situations thérapeutiques :

- *hémophiles A ou B avec anticoagulant ou non [...]*
- *hémophiles ayant utilisés tous les types de produits mis à leur disposition ou non (nationaux et importés)*

- *hémophiles ayant utilisé exclusivement des produits français*
- *hémophiles ayant presque toujours utilisé des produits étrangers*
- *hémophiles n'ayant pas utilisé de concentrés, mais des lyophilisés classiques*
- *hémophiles ayant exclusivement utilisé des cryocongelés*

IL EST IMPORTANT DE NOTER QUE LES MÊMES REMARQUES S'APPLIQUENT AUX HÉMOPHILES DONT LE TEST EST NÉGATIF. IL N'EST DONC PAS POSSIBLE D'INCRIMINER PLUS PARTICULIÈREMENT TEL OU TEL TYPE DE PRODUIT, OU TELLE OU TELLE PROVENANCE, et il serait inadmissible que l'on puisse encore entendre des appréciations ou des mises en cause d'un produit plutôt qu'un autre. Il est bien entendu que nous avons des arguments à apporter pour confirmer ce que nous affirmons.

Notre attitude a pu paraître dure à certains, trop souple à d'autres. Pour ces derniers, reconnaissons que la situation était telle, en juin, qu'il fallait trouver un moyen terme :

- *ou bien le risque de contamination virale éventuelle*
- *ou bien ne pas traiter un accident hémorragique*

Aussi pénible qu'ait pu être l'alternative, il semble bien qu'il ne fallait pas que les hémophiles se retrouvent sans produits à leur disposition, sans possibilité de soins en cas d'accident hémorragique. Bien sûr, chacun étant informé, restait libre de ces choix.

Notre ligne de conduite depuis bien longtemps, et sur des sujets délicats comme ceux auxquels nous avons dû répondre au cours de ces quinze dernières années, a toujours été L'INFORMATION pour que chacun puisse juger et prendre sa décision en connaissant tous les éléments des problèmes qui se posaient. NOTRE INTENTION EST DE CONTINUER DANS CETTE VOIE, peut-être difficile, mais dont nous sommes convaincus qu'elle est nécessaire ».

Dans le courant du mois d'octobre, plusieurs comités régionaux de l'AFH tiennent leur assemblée générale. Des compte-rendus sont publiés en décembre 1985 et en mars 1986. À Toulouse, le Pr Ducos fait le point sur le SIDA ; il présente les différentes méthodes de dépistage, explique le pourquoi et le comment de la nouvelle génération de produits chauffés. Deux médecins spécialistes du SIDA répondent aux questions. À Lyon, en présence de F. Graeve, le Dr Chataing rappelle :

« La séropositivité signifie "avoir été en contact avec le virus et avoir développé des anticorps contre lui". On peut penser qu'une grande partie des porteurs d'anticorps resteront des "porteurs sains" ».

Sur 30 000 dons déjà testés, on a trouvé 6 séropositifs confirmés. *« Les produits chauffés, distribués depuis octobre, commencent à être fabriqués à Lyon avec le procédé mis au point à Lille ».*

En Provence, le Dr Allain indique :

> *« il semble injustifié, dans le contexte de l'hémophilie, de parler de SIDA dans la mesure où il s'agit d'une complication rare d'une infection [par le LAV] [...] D'autres infections virales sont susceptibles d'atteindre les hémophiles comme le virus de l'hépatite B ou ceux des hépatites non-A non-B sans qu'on les désigne par leur complication, la cirrhose du foie par exemple ».*

Après avoir présenté le virus, ses effets (*« une des questions essentielles est de savoir, parmi les sujets infectés, qui va conserver le virus sous forme dormante, qui va répliquer le virus et qui va passer de l'un à l'autre de ses deux états »*) et ses modes de transmission, il indique qu'en France *« la diffusion du virus par les concentrés a commencé en 1982 [...] et a vraisemblablement atteint 60% des hémophiles français en octobre 1985 »*. Le chauffage arrête la progression, et les 40% d'hémophiles aujourd'hui séronégatifs le resteront.

> *« Il est important de savoir que parmi les hémophiles américains, 0,4% ont développé le SIDA et que parmi les hémophiles français, 5 sujets, soit 0,1% ont eu la maladie. Ce pourcentage est de 0,2% si l'on considère les hémophiles séropositifs, c'est à dire 1 sur 500 sujets. D'autre part, le nombre des hémophiles américains atteints de SIDA paraît diminuer, ce qui laisse supposer que la plupart de ceux qui étaient susceptible de développer un SIDA l'ont fait. [...] »*

Dans le numéro de novembre de la revue de l'AFH, une note de la rédaction rappelle :

> *« Notre président a tenu à ce que la revue [de septembre] soit consacrée au problème du SIDA et les hémophiles sont maintenant BIEN informés. Afin de continuer à combattre le SIDA en lui barrant la route et en faisant tout pour éviter sa propagation, nous vous rappelons que, depuis le 1er octobre, pour les produits concentrés, seuls des chauffés doivent vous être prescrits, seuls les chauffés sont remboursés par les caisses d'assurance maladie parce que le traitement que ces produits ont subi anéanti le virus du LAV si par hasard la détection sur chaque don en avait ignoré quelques uns. REGARDEZ BIEN SUR LES FLACONS ET LES EMBALLAGES : QUE CE SOIT DES PRODUITS NATIONAUX OU ÉTRANGERS, L'INDICATION "PRODUIT CHAUFFÉ" DOIT ÊTRE PORTÉE » (L'Hémophile, 11/85).*

Le RTF : premiers bilans des mesures prises durant l'été

Fin août 1985, le directeur bio-industriel du CNTS a effectué un point sur la production des fractions chauffées. Sur les stocks de produits non chauffés (Kryobulin iso-A Immuno[155], PPBS et facteur VIII CNTS), il a indiqué : *« chercher à distribuer à des hémophiles LAV+, au niveau Orsay et Saint-Antoine »*. Quant à la politique de distribution : *« Proposer à la vente de façon équilibrée et indifférenciée les trois FVIII disponibles : Immuno, Lille et*

---

155 Immuno a vendu au CNTS des produits non chauffés jusqu'au 18 avril 1985 (OBJ, 1999, p. 351)

CNTS. Priorité à accorder au FVIII CNTS quand stock suffisant. » (in IGAS, 1991, Annexe 29).

À la fin de l'été, deux nouveaux centres de fractionnement ont démarré la fabrication de concentrés chauffé : Montpellier le 29 août (avec le procédé de Lille) et Bordeaux, avec le procédé d'Hyland, le 13 septembre (IGAS, 1991, Annexe 31). Bordeaux représente environ 9% de la production nationale de facteur VIII, Montpellier moins de 2%. À Nancy, qui a repris le procédé de Lille, le premier lot est mis en fabrication, mais le contrôle qualité le déclare non conforme (IGAS préparatoire, 1991).

Dans le numéro de septembre de la revue de l'ADTS, les Dr Noël et Saint Paul (CTS Versailles) font un premier bilan du dépistage.

> *« Plus de 550 prélèvements ont été éliminés en moins de 2 mois, correspondant à plus d'un millier de receveurs. Ce chiffre prouve la réalité du risque transfusionnel et l'urgence de la prévention que les transfuseurs étaient impatients d'appliquer ».*

Au niveau national, la prévalence est de 1,25‰[156]. Mais la répartition géographique est variable : 16 CTS situés dans des zones peu denses, souvent dans le centre de la France, n'ont trouvé aucun don positif. En région parisienne, le taux global est de 3,3‰ : la couronne est à 2,5‰, *« un bon nombre de quartiers de Paris se situent à 5‰, avec 10‰ dans les quartiers particulièrement "chauds" »*. Parmi les problèmes rencontrés, celui de positifs non reproductibles (en particuliers, certains sérums restent positifs de façon reproductible avec certaines marques et pas avec d'autres), et celui *« encore imprécis des porteurs en phase préséro-logique »*. D'autre part,

> *« ces statistiques ont probablement été faussées par des personnes ne venant pas habituellement donner leur sang mais qui se sont présentées aux collectes afin de se faire offrir un test de dépistage ».*

Les auteurs considèrent que toute extrapolation à l'ensemble de la population est pour l'instant impossible.

Le Dr Harousseau indique qu'à Nantes, sur 69 hémophiles A et B testés, 72% des hémophiles B et 23,5% des hémophiles A sont séropositifs, le taux global étant de 35%. Les hémophiles A séropositifs ont tous été largement traités, et tous ceux n'ayant été que modérément traités sont séronégatifs. Les hémophiles B séropositifs étaient soit largement soit modérément perfusés. Mais ils ont été traités avec du PPSB, produit poolé à partir de plasmas de diverses origines. Les hémophiles A ont été traités avec du cryodesséché et du cryocongelé d'origine locale, fabriqués à partir de pools de 50 à 150 donneurs ; le concentré n'a été utilisé

---

156 562 dons séropositifs sur 445 241 prélèvements

qu'exceptionnellement. *« La séroconversion des hémophiles A testés a dont été peu fréquente à la suite de l'utilisation du cryoprécipité pendant les deux dernières années »*. Les donneurs de la région paraissent rarement séropositifs (entre 1 et 5 pour 10 000). Le Dr Harousseau juge que *« ne proposer aux hémophiles A que du facteur VIII concentré chauffé semble à court terme impossible et illogique »* : le chauffage n'a pas fait la preuve à 100% de son efficacité vis à vis des virus du SIDA et de l'hépatite non A non B, le rendement est plus faible, ce qui augmente les besoins en plasma qualité cryo ou de cryoprécipités bruts et le coût de ces produits est supérieur. La production locale de cryoprécipités contrôlés, fabriqués en petits pools, semble plus rationnelle.

Un encart rappelle part la très faible contamination des hémophiles belges traités avec du cryolyophilisé comparée à celle des hémophiles largement traités avec du Super VIII ; un autre reproduit un récent article sur la forte contamination par l'hépatite non A non B d'hémophiles traités avec des concentrés chauffées de facteur VIII et IX. La revue reproduit une lettre du Pr Goudemand au ministre rappelant l'intérêt du cryoprécipité congelé, que l'assurance maladie semble ne plus vouloir rembourser.

> *« L'objection qui est de dire que certains plasmas peuvent être porteurs du virus sans qu'il existe d'anticorps présent reste très faible compte tenu du caractère jusqu'ici considéré comme très exceptionnel d'une telle éventualité. Il faut savoir que le chauffage des fractions – même dans le cas d'un dépistage systématique de l'anti-LAV sur tous les plasmas – est surtout destiné à inactiver les virus dans un plasma positif introduit par erreur dans les très vastes pools de plasmas (plusieurs centaines) utilisé pour la préparation des fractions et non pas tellement pour pallier au cas exceptionnel d'un "faux négatif" lors de la recherche des anticorps »*.

La revue publie également deux contributions du centre de Lille, l'une relative à la mise en service d'une unité de fractionnement de l'albumine par chromatographie, l'autre sur le procédé de chauffage des facteurs de coagulation[157], qui *« a permis de mettre à la disposition des hémophiles des concentrés chauffés dès le mois de juillet »*.

Le 3 octobre, le Pr Ruffié informe E. Hervé de sa démission de la présidence de la FNTS. Il lui expose surtout la situation en matière de réactifs d'origine humaine ou biotechnologique: la France en importe à grands frais alors qu'en ce domaine son avance est telle qu'elle devrait exporter.

> *« Nous devons éviter à tout prix que se renouvelle ou se perpétue la mésaventure que nous venons de connaître pour le SIDA. La France avait une importante*

---

157 Il s'agit d'un chauffage du produit fini lyophilisé à 68°C pendant 96 heures, les protéines ayant été préalablement stabilisées. Les tests ont montré que le virus est toujours présent après 24 heures de chauffage.

avance technologique et la capacité virtuelle de couvrir une partie des marchés mondiaux. Or, nous sommes en train de perdre au profit des firmes américaines, par suite de la timidité des uns, de l'incapacité des autres et du manque de coordination de tous ».

Il propose la création d'une commission de promotion des bioréactifs transfusionnels, comprenant des représentants des ETS (Pr Goudemand, Pr Ducos, Dr Genetet) *« qui ont fait leurs preuves »*, de Pasteur et de Mérieux, qui aurait pour mission

« d'évaluer nos possibilités de production, de voir comment les optimiser et définir une politique [...] susceptible de couvrir rapidement les besoins nationaux et étudier une stratégie de pénétration rapide des marchés étrangers » (ALM).

À la SNTS, le Dr Habibi transmet aux autres membres du bureau les réponses obtenues à son enquête sur les prélèvements en milieu carcéral à l'étranger[158] :

« Comme vous le constaterez, dans la quasi-totalité des pays, les détenus sont de fait exclus du don du sang sans qu'il existe toutefois de réglementation administrative spécifique interdisant la collecte en milieu carcéral ».

Il sollicite leurs réactions avant la prochaine réunion du bureau, précédant celle de la CCTS.

En octobre, les centres de fractionnement de Lyon et de Nancy commencent à produire des concentrés chauffés. Quant aux produits non chauffés, si Lille en a stoppé la distribution dès le 21 juin, le CNTS le 22 août et Nancy mi septembre, les autres centres (Bordeaux, Lyon, Montpellier et Strasbourg) l'interrompent le 1er octobre, date à laquelle ces produits ne sont plus remboursés (IGAS, 1991, Annexe 31). Ces quatre centres représentent approximativement 21% de la production de concentrés de facteur VIII, 24% de celle de PPSB et 46% de celle de cryolyophilisés.

La lettre professionnelle *IB/PN* signale que l'AABB vient d'organiser une conférence sur le risque de poursuites que pourraient encourir les banques du sang pour des transfusions antérieures à la mise en œuvre du dépistage de l'anti-HTLV-III (10/85).

L'état des connaissances scientifiques et de leur vulgarisation

Mi-octobre, la Société internationale de transfusion sanguine organise un atelier sur les rétrovirus[159]. La Croix-Rouge américaine précise qu'elle considère que les dons détectés comme

---

158 25 centres de transfusion sanguine étrangers ont répondu : dans 20 cas on ne pratique pas de collectes en prison, le Japon, le Portugal, l'Autriche, Israël et la Yougoslavie le faisant de façon marginale. À Valence (Espagne), en Hesse (RFA), à Helsinki, en Australie ces collectes ont été interrompues en raison de l'incidence très élevée des marqueurs de l'hépatite. À Birmingham, elles ont été interrompues au début des années 1980.

159 Un compte rendu en sera publié en 1986 (*Vox Sanguinis*, 51:75-78).

positifs par les tests Elisa, même de façon répétée, mais non confirmés par le Western Blot, sont des faux positifs. Elle les élimine cependant.

> *« Le Dr Levine indique que la prévalence de l'HTLV-III parmi les hémophiles a fortement augmenté depuis 1978. En 1980 elle n'était que de 3% et en 1984 elle a atteint 90%. La majorité de l'augmentation a eu lieu en 1983. [...] [Le Dr Levine] a aussi souligné qu'en dépit de l'accroissement de l'incidence du SIDA chez les hémophiles, leur espérance de vie a augmenté de 11,5 ans en 1972 à 19 ans en 1984. Avec les avancées de l'année passée en matière d'inactivation virale, il est probable que l'incidence du SIDA chez les hémophiles va diminuer très rapidement ».*

En France, l'équipe française de recherche sur le SIDA publie en octobre une brochure d'information de 95 pages, intitulée : *« SIDA : des spécialistes répondent à vos questions »*[160]. On y présente l'histoire naturelle de l'infection par le LAV. Les anticorps apparaissent dans les trois mois qui suit l'infection. *« Entre 6 mois et 5 ans après l'infection, des manifestations chroniques peuvent apparaître »* (lymphadénopathies, infections mineures) ; *« dans la phase la plus grave, peut s'installer le SIDA ».*

> *« En conclusion, il faut retenir que, comme nous l'avons vu, l'infection par le LAV peut avoir des conséquences très variées, dont la majorité restent bénignes. En effet, seuls 10% des individus infectés feront une maladie sévère que l'on nomme le SIDA. Et plus de 50%, en fait, n'auront strictement aucun symptôme clinique et ne ressentiront aucun malaise consécutif à cette infection. Quant au reste, il ne fera que des manifestations mineures dont la probabilité de s'aggraver demeure également faible ».*

Les deux virologistes C. Rouzioux et F. Brun Vézinet présentent le test Elisa sous forme de questions/réponses :

> *« Quel est le risque, pour un [séropositif], de développer ultérieurement un SIDA ? Il est très difficile de répondre actuellement à cette question. Jusqu'à maintenant, les études portent surtout sur les populations homosexuelles, et les chiffres d'évolution vers le SIDA varient de 2,5% à 15% après une surveillance de 15 à 48 mois ».*

À propos de la prévalence de l'anticorps en France, elles indiquent :

> *« chez les hémophiles français, la fréquence* de *la séropositivité varie de 45% à 85% selon l'intensité des transfusions anti-hémophiliques dans les années précédentes ».*

---

160 Il est sous titré : *« L'information du public, arme principale de la lutte »*. Le comité de rédaction du dossier est composé du Pr Montagnier, du Dr Brunet, du Pr Gluckman, du Dr Rozenbaum et du Dr Klatzmann. Le Dr Habibi y signe une contribution.

S'agissant de l'évolution du séropositif en bonne santé sans symptôme clinique :

> *« Il existe bien entendu une ambiguïté importante devant cette situation où l'infection est silencieuse. Il peut s'agir en effet soit de formes qui n'évolueront jamais, soit de la phase initiale d'une maladie qui pourra s'aggraver ultérieurement. Bien que la probabilité de l'évolution vers une maladie soit faible, il n'existe actuellement aucun élément clinique ou biologique qui nous permette de définir avec précision les personnes qui resteront sans symptômes et celles qui évolueront vers une maladie plus importante. Cette probabilité de faire une maladie grave dans les 6 mois à 5 ans qui suivent l'infection est évaluée actuellement entre 3 à 7% et ne semble pas pouvoir dépasser 10%.*
>
> *Pourquoi certains porteurs du virus font une maladie sévère et d'autres pas ? Il n'y a aucune réponse précise. Seulement des hypothèses, fragiles [...] La première est que si des individus réagissent différemment à un même virus, c'est qu'ils sont constitutionnellement plus fragiles, soit génétiquement, soit parce qu'ils se sont affaiblis, notamment au cours d'autres infections, ou par le prise de certains médicaments comme les corticoïdes. La deuxième hypothèse consiste à imaginer que le virus est plus ou moins méchant selon les infections [il mute beaucoup]. La troisième hypothèse vise à mettre en relief le rôle des cofacteurs : à lui seul le virus du SIDA ne serait pas suffisant pour déclencher la maladie, il lui faudrait des stimulants extérieurs. La quatrième hypothèse vise à montrer que le virus deviendrait agressif seulement sur un terrain immunodéprimé. [...] Aucune de ces hypothèses n'est démentie et aucune n'est contradictoire avec les autres. »*

L'article précise que toute relation sexuelle avec un séropositif est susceptible d'entraîner une contamination.

Une contribution traite des problèmes de la vie en collectivité, c'est à dire dans les prisons et dans les écoles, qui suscitent des *« réactions de panique »*.

> *« Aux USA depuis 1982 et plus récemment dans plusieurs pays européens, des cas de SIDA ont été trouvés parmi des prisonniers. L'explication en est simple. Parmi les [détenus] on trouve une forte proportion de toxicomanes. [...] Il n'est donc pas étonnant que quelques cas de SIDA soient apparus. En d'autres termes, les personnes infectées retrouvées en prison [l'ont] été avant d'y arriver et aucun cas de transmission lié au séjour en prison n'a jamais été signalé. Les craintes qui ont pu être exprimées par le personnel qui travaille dans les prisons ne reposent pas sur des éléments objectifs. En revanche, on ne peut exclure que des détenus se contaminent réciproquement par voie sexuelle ».*

Aux Etats-Unis, la firme Armour a été informée de nouveaux cas de séronconversion d'hémophiles traités avec ses concentrés chauffés, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne. En octobre, le Dr Prince, qui a mis en évidence la défaillance du processus de chauffage des concentrés Armour, prépare un article pour signaler que

« la lyophilisation et le chauffage à sec à 60°C pendant 30 heures de préparations commerciales ne se traduit que par une faible ou une absence d'inactivation du LAV/HTLV-III. [...] Il est difficile d'expliquer les différences entre les résultats de McDougal & al. (1985) et les nôtres [Les méthodes utilisées par Prince sont peut-être plus sensibles et leurs conditions d'utilisation différentes.][161] [...] Ces résultats ne signifient pas nécessairement que tous les produits chauffés à sec sont dangereux au regard de la transmission du SIDA ». (Krever, 1997)

La direction d'Armour refuse d'autoriser le Dr Prince à publier son article. Selon un mémo interne :

« [Ses] données indiquent que [nos produits] ne sont pas inactivés lorsqu'ils ont été contaminés par le HTLV-III et chauffés à l'état sec à 60°C, même jusqu'à 72 heures. J'ai dit au Dr Prince que si notre souci premier est la sécurité des patients qui reçoivent ces produits, ces données prises isolément ne peuvent que provoquer la confusion dans la communauté scientifique, chez les médecins et chez les patients, et que nous ne sommes pas préparés à l'autoriser à publier ». (Krever, 1997).

Le 15 octobre, le comité exécutif d'Armour estime qu'il ne serait *« pas sage »* d'informer la FDA de ces *« résultats préliminaires »* avant que des méthodes d'inactivation supplémentaires n'aient été mises en œuvre. L'entreprise risquerait sinon de perdre des parts de marché importantes, et notamment des contrats au Canada et en France. Selon l'un de ses responsables, *« ce n'est pas un problème réglementaire, c'est un problème de marketing »*. (Krever, 1997)[162].

Les décisions de la fin de l'année

La circulaire du 2 octobre

Le 2 octobre est publiée la circulaire d'application relative au dépistage et à l'information des donneurs, et à l'utilisation de divers produits sanguins. Elle est adressée aux DDASS.

S'agissant du dépistage, elle prescrit la vérification de tout Elisa positif par un nouveau test Elisa, puis sa confirmation par une technique plus sensible, le Western Blot étant recommandé en l'état actuel des connaissances. Les ETS doivent communiquer chaque trimestre à la DGS un récapitulatif des dépistages anti-LAV effectués, dans le cadre de leur activité transfusionnelle ou de laboratoire.

L'information du donneur séropositif, destinée notamment à lui permettre de prendre les précautions pour protéger son entourage et ses partenaires sexuels, est de la responsabilité de l'ETS. Elle doit être fournie par un entretien médical, qui doit *« dissiper la confusion très répandue entre SIDA et infection par le virus LAV. [...] La probabilité de développer un SIDA est faible puisque les études actuelles montrent que la grande majorité des sujets restent bien portants »*.

---

161 Selon Armour, *« McDougal reconnaît tout à fait que le type d'essai mis en œuvre par Prince est plus sensible pour la détection de petites quantités de virus » (Krever, 1997).*

162 Le Dr Prince refera ses études à titre personnel, et en publiera les résultats en mai 1986.

La circulaire souligne que les mesures d'exclusion des donneurs à risque demeurent en vigueur : (*« la mise en place [du dépistage sérologique] ne se substitue en aucune façon aux mesures d'exclusion des donneurs à risque »*) , et que la collecte de sang ne doit pas servir de support à un dépistage systématique.

Afin de permettre les enquêtes post-transfusionnelles et préventives, les établissements de soins et les ETS doivent prendre les mesures nécessaires pour établir la filiation des produits et des receveurs.

S'agissant des fractions coagulantes, le chauffage entraîne une perte de rendement de 15%. *« Il risque de se poser dans les semaines qui viennent un problème d'approvisionnement en plasma des centres de fractionnement pour la préparation de ces dérivés »*. L'utilisation du PFC doit donc être limitée à ses indications strictes pour préserver l'approvisionnement des centres de fractionnement en plasma qualité cryo.

> *« L'utilisation du cryocongelé constitue un traitement antihémophilique de substitution aussi sûr que les fractions chauffées. En effet, l'éventualité que certains plasmas puissent être porteurs du virus sans qu'il existe d'anticorps anti-LAV est en effet considérée comme très exceptionnelle. En conséquence, les cryoconcongelés unitaires [...] présentent une sécurité comparable à celle des autres produits labiles dès lors qu'ils ont été préparés à partir du plasma d'un seul donneur [séronégatif]. L'utilisation du cryoprécipité est indispensable pour permettre à notre pays de rester autosuffisant par rapport aux besoins en facteur VIII qui se manifestent »*.

Enfin, la circulaire conclut sur l'utilisation de certains produits sanguins :

> *« L'application des [...] arrêtés du 23 juillet doit garantir une complète sécurité transfusionnelle au regard de la transmission éventuelle du SIDA à compter du 1er octobre. Il est donc clair notamment que tout produit congelé ou cryodesséché préparé avant la mise en œuvre du dépistage ne doit être ni délivré par les ETS ni utilisé par les établissements hospitaliers qui en détiendraient un stock sans avoir été auparavant contrôlé, soit directement, soit par une nouvelle convocation du donneur. Dans ces conditions, les stocks de PFC, de concentré de globules rouges congelés, de cryocongelé, ainsi que ceux de plasma cryodesséché et de cryoprécipité cryodesséché qui n'auraient pu faire l'objet d'une vérification [...] doivent être retournés à l'ETS qui les a délivré. Seuls les globules rouges congelés de groupes rares ou très rares pourraient être utilisés en cas d'urgence médicale absolue et d'impossibilité de retrouver le donneur. Il appartiendra aux ETS de tenir informée la DGS des problèmes qu'ils pourraient rencontrer à l'occasion de la récupération des stocks »*[163].

---

163 Ce chapitre a été ajouté à la circulaire après les corrections effectuées par le cabinet du secrétariat d'État. Selon OBJ (1999, p. 298), c'est à la demande du Dr Weisselberg.

La DGS demande aux DDASS de diffuser largement cette circulaire aux ETS et aux établissements et services hospitaliers publics et privés.

Quels produits pour la thérapeutique de l'hémophilie ?

Le comité national de l'hémophilie se réunit le 30 octobre[164]. Le Pr Ducos rappelle les décisions des pouvoirs publics prises pendant l'été, et le Dr Allain présente l'état de la distribution au CNTS et dans les différents centres de fractionnement.

> *« Des difficultés ponctuelles d'obtention des produits chauffés sont signalées dans certains ETS départementaux, ce qui est anormal puisque ces produits sont disponibles au niveau national. »*

Le Dr Garretta

> *« rappelle la recommandation du comité lors de sa réunion du 19 juin, reprise par la CCTS du 20 juin, qui avait clairement et à l'unanimité recommandé les attitudes qu'il convenait de suivre pendant la période s'étendant jusqu'au 1er octobre. Ces positions, réalistes et responsables, ont été malheureusement bouleversées par des initiatives, certaines limitées à des courriers destinés aux personnes concernées, d'autres réalisées par voie de presse, concernant un public plus large et ayant un caractère publicitaire regrettable compte tenu du sujet. Ceci a abouti à une diminution beaucoup plus rapide que prévu de l'utilisation des fractions non chauffées. Leur distribution est quasiment nulle au niveau du CNTS depuis le 5 août et se retrouve identique dans de nombreux centres. Les conséquences ont été doubles : recours aux importations pour le concentré de facteur VIII chauffé et stocks de produits français non utilisés importants. Les stocks actuels de facteur VIII concentré chauffé sont nuls. À l'inverse, la situation pour le PPSB chauffé est favorable, et les produits en stock sont largement suffisants pour faire face à la demande. »*

Le Dr Chassaigne indique que selon une enquête de l'ADTS sur 112 ETS, les stocks actuels de produits non chauffés s'élèvent à 6,3 M UI de concentré de facteur VIII d'une valeur de près de 20 MF.

ÉTAT DES STOCKS DE PRODUITS NON CHAUFFÉS

	FVIII concentré (UI)	PPSB (ml)	FVIII cryolyophilisé (UI)
Centres fraction.	5 554 900	47 788	2 139 520
CTS	561 062	26 398	437 360
PTS	152 593	9 331	38 720
Total	6 268 555	83 517	2 615 600
Valeur (kF)	19 827	4 124	6 029

[164] Le Pr Boneu, les Drs Bosser et Gazengel et M. Caissial sont excusés.

Si le PPSB peut être retraité, ce n'est pas le cas du concentré de facteur VIII : les meilleurs rendement de retraitement sont inférieurs à 20%. Le ministère devra impérativement compenser les pertes.

À propos des 3 méthodes d'inactivation utilisées en France, le Dr Chippaux (LNS) indique

> *« qu'il ne peut aujourd'hui catégoriquement s'engager sur leurs performances [...] Il faut attendre les résultats des essais cliniques in vivo. Les pertes d'activité varient de 15 à plus de 30%, et il est évident que ces choix ont des conséquences importantes sur le plan économique. »*

Le Pr Larrieu présente la position du groupe des experts cliniciens sur l'utilisation des produits non chauffés : l'Autoplex paraît sans risque[165] et devrait pouvoir être remboursé, les cryocongelés unitaires provenant de donneurs anti-LAV négatifs constituent un produit satisfaisant. Ils recommandent que

> *« les cryolyophilisés provenant d'un mélange de plus de 10 donneurs même testés individuellement pour l'anti-LAV ne soient plus utilisés ni remboursés sauf s'ils ont fait l'objet d'une procédure d'inactivation. Par contre, des cryolyophilisés provenant de moins de 10 donneurs anti-LAV négatifs testés individuellement constituent un produit acceptable en thérapeutique [et donc remboursable]. »*

J. Mauvillain, au nom de l'AFH, estime que les cryocongelés doivent être issus de la plasmaphérèse de donneurs bien connus sur le plan médical et social :

> *« L'association est très perplexe sur la notion de plus ou moins 10 donneurs. De plus, le danger, si minime soit-il de rencontrer un donneur non détectable par rapport au virus LAV lui paraît un risque qu'il ne faut plus prendre. »*

Selon le compte-rendu,

> *« La discussion aboutit à confirmer les positions du groupe d'experts et à interdire clairement tous les autres produits préparés dans des conditions différentes. JP Allain fait remarquer que ces produits apportent une meilleure protection vis à vis des hépatites non A non B. »*

Le Dr Garretta informe enfin le comité des nouvelles procédures arrêtées avec le LNS pour l'importation des produits (dossier normalisé, consultation systématique du sous-groupe d'experts cliniciens) (ALM).

En novembre, la lettre professionnelle *IB/PN* signale qu'au Canada, les produits distribués par la Croix-Rouge depuis le 1er juillet sont des produits chauffés par Armour et par Cutter. Les produits non chauffés sont en cours de rappel.

---

[165] il n'est pas chauffé, mais sa production comporte une précipitation à l'éthanol, et une étude rétrospective ne fait apparaître aucune séroconversion chez des patients traités pendant 18 mois à 3 ans.

En octobre, sur instruction de sa direction régionale, le directeur de la maison d'arrêt de Toulouse informe le CTS de Toulouse de la suspension des collectes de sang dans les prisons. Une demande du CTS de Clermont-Ferrand à la prison de la ville est refusée, le directeur de cette dernière se référant aux instructions de la direction régionale de Lyon (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexes 148 à 151). À Lille, le CTS procède à une collecte de sang à la prison de Loos le 24 octobre (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 160) ; cinq jours plus tard, il informe la prison de Douai que la discussion du principe des prélèvements en milieu carcéral actuellement en cours au niveau national l'oblige à reporter la collecte prévue début novembre (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 153).

Le 29 octobre, le bureau de la SNTS examine le problème des collectes en milieu carcéral. Le rapport destiné à la CCTS établi par le Dr Habibi indique qu'au vu de la forte proportion de détenus appartenant aux populations à risques et porteurs de marqueurs viraux, et des résultats de l'enquête internationale menée durant l'été, la SNTS

> *« recommande aux ETS d'éviter la collecte de sang en milieu pénitentiaire comme dans tout lieu ou collectivité comportant potentiellement un nombre élevé de personnes à risques dont l'exclusion peut en pratique s'avérer difficile au moment du don. Au cas où, pour des raisons locales qu'il appartient au directeur de l'ETS d'évaluer, le principe de la collecte dans de tels milieux est reconnu (profil sociologique, prévalence faible des marqueurs biologiques...), les précautions suivantes doivent être prises : 1. étude attentive des dossiers médicaux des détenus volontaires préalablement à la séance de collecte, en collaboration avec le médecin pénitentiaire s'il y a lieu ; 2. entretien individuel avec le médecin responsable des prélèvements dans des conditions matérielles susceptibles de permettre un interrogatoire et un examen médical personnalisé ; 3. recherche systématique, en plus des examens légalement exigés, de l'anti-HBc, de l'anti-HBs et des transaminases ALT sériques. Cette recherche a pour but d'écarter de l'usage thérapeutique les unités de sang présentant des marqueurs de risques possibles mais non encore unanimement admis » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 154).*

Ce rapport est adopté, pour être présenté à la CCTS du 7 novembre[166].

Le 7 novembre, la CCTS examine notamment les conditions de mise en œuvre des arrêtés du 23 juillet et de la circulaire du 2 octobre[167]. Le questionnaire d'enquête que les ETS doivent

---

166 Parmi les membres du bureau, on compte les Prs Ducos, Goudemand, Streiff et les Drs Genetet, Habibi et Muller. Le rapport a été également adressé au Dr Chassaigne, président de l'ADTS.

167 La DGS est représentée par Mme Pierre, le Dr Brunet participant à la séance. Le Dr Saint-Paul (CTS de Versailles) est présent.

transmettre à la DGS suscite un débat : le Pr Ducos et le Dr Habibi souhaitent qu'il soit modifié et traité par le groupe de travail sur le SIDA de la SNTS. Pour le Dr Habibi,

> *« les informations transmises à l'administration doivent passer par le contrôle des professionnels du terrain : c'est la mission du groupe de travail d'exercer efficacement son rôle d'interface entre le réseau transfusionnel et le ministère ».*

Le Dr Brunet estime qu'il est de la responsabilité de la DGS de collecter et de diffuser cette information, qui peut lui servir à adapter sa stratégie de lutte contre le SIDA. S'agissant du suivi des donneurs séropositifs, le ministère rappelle qu'il n'est pas question de créer des centres de consultation médicale dans les ETS, le donneur devant être orienté vers une structure existante. Le Dr Habibi et le Pr Goudemand estiment que cette position contredit les conclusions du rapport du groupe de travail.

S'agissant des problèmes financiers, Mme Pierre précise que les frais entraînés par l'étude sur les 1 000 premiers donneurs [séropositifs] seront remboursés au CNTS. *« De même, les stocks des produits sanguins non inactivés seront recensés sur l'ensemble du territoire en vue d'évaluer les modalités de leur indemnisation*[168] *»*. L'inscription du test anti-LAV à la nomenclature est en cours d'examen. Le Pr Ducos rappelant les difficultés de recrutement de personnel dans les ETS hospitaliers, le représentant de la direction des Hôpitaux rappelle que les embauches ne sont envisageables au cas par cas qu'une fois toutes les possibilités de redéploiement du personnel au niveau départemental épuisées.

Quant aux collectes de sang en milieu carcéral, le Dr Habibi présente son rapport. La discussion s'ouvre :

> *« M. Ducos craint que l'éviction des prisons des lieux de collecte habituels renforce l'isolement psychologique des détenus. De plus, il semble que les dons du sang sont pris en compte dans les décisions de remise de peine. M. Garretta se montre pour sa part très réservé sur les 4 derniers paragraphes relatifs aux précautions à prendre en cas de collecte dans les prisons. Il pense qu'il est nécessaire d'être ferme sur la recommandation de ne pas prélever dans les collectivités à risque, sinon on doit admettre qu'il est possible de prélever les homosexuels avec les mêmes précautions. M. Brunet approuve cette position en ajoutant que les précautions ne sont pas à 100% efficaces : si l'on compare les résultats des CTS en fonction des lieux où ils prélèvent, le risque varie de 1 à 5. En ce qui concerne les prisons, une position officielle de la chancellerie aurait été préférable, mais celle-ci ne l'a pas souhaitée. M. Habibi estime difficile de supprimer les 4 derniers paragraphes de sa note. En conséquence, la SNTS recommandera avec insistance d'éviter les prélèvements en milieu carcéral. La Commission, moins*

---

168 Le 28 mars 1986, la DGS informera les ETS que le ministère prendra en charge 30% du montant de la perte sur les stocks de produits non inactivables.

une abstention, adopte cet avis » (CCTS 07/11/85, extrait in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 155).

La CCTS envisage aussi une révision des normes des produits sanguins. Le Pr Goudemand indique qu'un réexamen est en cours pour les produits suivants :

- *cryoprécipités congelés unitaires*
- *cryoprécipités lyophilisés préparés à partir du sang de moins de dix donneurs [...]*

Le plasma désséché est souvent considéré comme un mauvais produit et est appelé, à terme, à disparaître. Néanmoins, il est encore admis pour des pools inférieurs à 10 prélèvements » (ALM)

Ella a également étudié, au début de la réunion, les suites à tirer du rapport Ruffié. En particulier, le cabinet du secrétariat d'État a décidé de créer un comité national pour la diffusion des produits biologiques obtenus par fractionnement du sang et par biotechnologie, qui aura pour mission d'évaluer les capacités de production des établissements français, d'émettre un avis et de formuler des recommandations sur les questions relatives aux importations et aux exportations des produits du fractionnement et des biotechnologies. La discussion porte essentiellement sur la désignation des membres de droit[169]. Le problème de la restructuration régionale est évoqué sans conclusion.

Le 28 novembre, la lettre commune ADTS-SNTS, après avoir rappelé que le milieu carcéral est à risque et que l'on n'y prélève pas, sauf exception, à l'étranger, indique :

« Compte tenu de ces données, la SNTS déconseille très fermement aux ETS les collectes de sang en milieu pénitentiaire comme dans tout lieu ou collectivité [à risque] ».

Elle ne reprend pas les derniers paragraphes du rapport du Dr Habibi relatifs aux précautions à prendre (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 159).

Le 4 décembre, le service des prélèvements du CTS de Lille informe le directeur de la prison de Loos :

« À la suite d'un certain nombre d'enquêtes, tant en France qu'à l'étranger, aucune décision autoritaire n'a été prise en ce domaine. Il apparaît toutefois que, pour des raisons de responsabilité, la réalisation de telles collectes nous est fortement déconseillée. Je le regrette vivement, et me permets d'espérer que dans un avenir plus ou moins proche, le problème sera reconsidéré. Il est en effet dommage de ne pouvoir bénéficier du concours de toutes les bonnes volontés alors

---

169 Le Pr Goudemand pense que les centres de fractionnement doivent être membres de droit. *« Dans ces conditions »*, le Dr Genetet *« souhaite que les ETS approvisionnant les centres de fractionnement occupent la même place. »*

qu'il nous est de plus en plus difficile de répondre aux demandes de produits sanguins que nous adressent les établissements de soins de la région » (in IGAS-IGSJ, 1992, Annexe 160).

Fin novembre, la SNTS décide de pérenniser et d'étendre les activités du groupe d'experts constitué au printemps par le Dr Habibi à l'ensemble des infections transmissibles par la transfusion sanguine. L'objectif est de *« créer un organe national unique chargé d'études, de propositions et d'information au service de l'organisation transfusionnelle française dans son ensemble »*. Des groupes dédiés à la recherche sur les rétrovirus, les hépatites virales, le cytomégalovirus et les bactéries et parasites sont notamment créés. En particulier, le groupe « Hépatites virales », animé par le Dr Smilovici, du CTS de Toulouse devra rédiger avant fin 1986 un rapport sur l'opportunité du dépistage systématique sur tous les dons du sang des marqueurs directs et indirects (anti-HBc, transaminases) et ses implications dans le fonctionnement des ETS. D'autre part, un groupe « Receveurs », animé par le Dr Pinon reçoit les missions suivantes

- *« [créer un dispositif de] recueil des observations d'infections LAV (mais aussi HBV, plasmodium, tréponème) imputées aux transfusions en distinguant les hémophiles des autres transfusés*
- *[coordonner] un travail multicentrique d'enquête chez les receveurs de produits labiles transfusés avant août 1985 et provenant de donneurs découverts séropositifs LAV depuis cette date*
- *[se documenter et prendre position] sur les procédés d'inactivation virale dans les divers produits de fractionnement ».*

Lors de la séance de la SNTS qui se tient le lendemain, les études menées à Lyon et à Toulouse sur l'intérêt du dépistage de l'anti-Hbc et des ALT pour réduire le risque de l'hépatite post transfusionnelle sont présentés.

En décembre, la revue de l'ADTS accorde une place importante aux problèmes de responsabilité en matière de transfusion sanguine. Elle synthétise notamment un article américain de juin 1985, qui indique que des poursuites commencent à être intentées pour transmission probable du SIDA par transfusion sanguine, notamment sous l'accusation de négligence ou de mauvaises pratiques. Cette accusation peut être portée si le plaignant ayant fait un SIDA après transfusion peut démontrer que l'un des donneurs était atteint au moment du don de la maladie ou appartenait à un groupe à risque.

« Comme pour l'hépatite, le plus grand risque de négligence se trouve dans le questionnaire insuffisant d'un donneur éventuel en ce qui concerne une histoire avec facteurs à risque pour le SIDA. [...] L'attitude préconisée par l'AABB et autres organismes de s'abstenir de questions directes touchant aux préférences sexuelles du donneur pour des raisons morales ou ethiques permet à l'accusation

d'avancer que des précautions raisonnables n'ont pas été prises pour empêcher le don du sang par des personnes à risques. En considérant les conséquences catastrophiques d'un SIDA, un tribunal pourrait demander si les recommandations de l'AABB et des services de santé sont adéquates même si elles sont de pratique courante dans la communauté médicale. Il est arrivé que les tribunaux aient déclaré qu'une conduite à tenir acceptée par la communauté médicale soit en soi inacceptable en raison de la gravité des conséquences qu'elle implique. [...] Une autre source de négligence mentionnée pour les hépatites, soit l'inadéquation du dépistage de laboratoire, est aussi possible pour le SIDA. Avant le développement du test Elisa, plusieurs experts avaient mis en garde à l'égard de marqueurs non spécifiques du SIDA. La raison évidente pour ne pas utiliser ces tests [indirects] reposait sur des considérations économiques et logistiques [...] On pourrait raisonnablement prétendre que ne pas dépister le SIDA par la meilleure méthode disponible avant le test Elisa était faire preuve de négligence ».

Un membre du CTS de Chambéry commente ce texte et propose sa propre analyse.

« En France comme aux États-Unis, le domaine de la négligence imprudence est très vaste. [...] [Ces fautes] sont appréciées souverainement par les juridictions [...] Ce pouvoir assez discrétionnaire peut être inquiétant, comme tout ce qui est susceptible de conduire à l'arbitraire. En revanche, les règles françaises en matière de preuve sont rassurantes. Il appartient en effet à toute personne estant en responsabilité de démontrer non seulement l'imprudence ou la négligence, mais encore la relation, directe ou indirecte, entre elles et le dommage, en l'occurrence le SIDA. Or, il sera toujours difficile, sinon impossible, de justifier qu'une telle maladie est la conséquence d'une mauvaise transfusion... ne serait-ce qu'à cause des délais d'incubation. Au surplus, toute action conduirait à un préalable d'enquête sur la vie privée du malade, afin d'être certain qu'il n'est pas d'autres causes possibles à son mal que la transfusion incriminée. Et la perspective d'une telle mesure d'instruction dissuaderait, sans nul doute, beaucoup de victimes françaises (aux États-Unis, les gens sont moins "coincés") ou de leurs ayant droits.

En conséquence, si les CTS ne pourront jamais se laver les mains et bénéficier d'une irresponsabilité, s'ils peuvent craindre des textes nouveaux les assujettissant, de manière un peu superfétatoire, à des précautions complémentaires, ils auront toujours, à la différence de leurs homologues américains, cette sécurité de l'esprit qui provient du fait que chez nous on hésite toujours à attaquer en justice, surtout lorsque la preuve, que le demandeur doit rapporter, est très difficile à établir. À défaut d'une responsabilité effective de droit, demeurera toujours la conscience morale... mais on sait qu'en France les CTS n'en manquent pas ».

L'inscription du test de dépistage à la nomenclature

Le 4 novembre, une nouvelle réunion informelle se tient à Matignon pour définir les mesures de

rétorsion françaises dans l'affaire des brevets. L'idée d'une inscription sélective du test Pasteur à la nomenclature est à nouveau avancée, notamment par les représentants de Pasteur. Le Dr Weisselberg fait part de ses réserves sur un tel dispositif qu'il juge *« délicat à mettre en œuvre et politiquement dangereux. [...] Le ministre des Affaires sociales et le secrétaire d'État à la santé ne prendraient ce risque que sur instruction du premier ministre ».* Rendant compte de ces réticences, P. Joliot propose cependant à L. Schweitzer de *« suivre les recommandations de l'Institut Pasteur, tant sur « l'utilisation obligatoire du test Pasteur »* que sur le taux de remboursement.

Le 20 décembre, une réunion interministérielle décide de n'inscrire à la nomenclature que le test français, et de le coter B45.

En février 1986, le ministère des Affaires sociales décidera de ne pas saisir la commission de nomenclature, et autorisera par lettre le président de la Cnam à prendre en charge le seul test français.

ANALYSE VI
RETARDS ET ECOULEMENT DES STOCKS

L'INFECTION PAR LE LAV/HTLVIII ET LE SIDA : DES LIENS ENCORE TRÈS INCERTAINS

En 1985, les données scientifiques nouvelles sur le SIDA sont relativement rares, même si la conférence d'Atlanta est l'occasion d'une large médiatisation des données relatives à la séropositivité. Cette médiatisation, et les craintes qu'elle entraîne dans la population, conduisent aussi les chercheurs à divers exercices de vulgarisation.

Sur le plan des données scientifiques, plusieurs éléments se confirment :

- les anticorps anti-LAV/HTLV-III ne protègent pas le porteur contre le virus, ce qui éloigne d'ailleurs la perspective d'un développement rapide du vaccin
- tous les membres des groupes à risque présentant des anomalies lymphocytaires ne sont pas séropositifs[1]. La relation entre l'immunodépression et le virus n'apparaît donc pas univoque.

Cette dernière constatation conduit à ajouter une hypothèse supplémentaire aux scénarios relatifs l'histoire naturelle de l'infection par le LAV/HTLV-III : celle d'une susceptibilité individuelle au virus, qui s'ajouterait à l'hypothèse multifactorielle.

Les premiers dépistages effectués en 1984 parmi les groupes à risque avaient mis en lumière l'ampleur des contaminations par le LAV/HTLV-III. Cette donnée inquiétante avait été interprétée avec prudence, la signification de la séropositivité n'étant pas établie. Les dépistages effectués rétrospectivement sur des collections de sérums permettent de constater que **le SIDA est une maladie qui peut n'apparaître que très lentement.** Certains porteurs séropositifs, totalement asymptomatiques ou manifestant des lymphadénopathies, sont toujours en bonne santé plusieurs années après leur séroconversion. La prudence de 1984 n'apparaît donc pas a posteriori injustifiée.

Ces dépistages rétrospectifs fournissent d'ailleurs les premières données relatives sur le devenir des séropositifs, et notamment la proportion de ceux qui développent le SIDA. Mais ces

---

1 on doit noter que cette constatation invalide a posteriori les recommandations de Desforges (1984), qui se fondait sur la plus forte fréquence de ces anomalies chez les hémophiles traités avec les concentrés pour recommander le traitement par cryoprécipités.

données demeurent très parcellaires, ne portant au total que sur quelques dizaines de cas, essentiellement des homosexuels. Seuls les cas de SIDA cliniques sont généralement pris en compte, alors que les cas de symptômes associés au SIDA feraient passer les taux de morbidité associés à la séropositivité d'une fourchette de 7%-15% à une fourchette de 33%-38% sur 2 à 6 ans. Il est vrai que l'on ne dispose pas de nouvelles données sur l'évolution des personnes atteintes de lymphadénopathies, et l'on continue à estimer que 10% d'entre elles évoluent vers le SIDA.

Si la maladie SIDA a un taux de mortalité élevé, **le pronostic de l'infection par le LAV/HTLV-III demeure largement incertain, car son histoire naturelle apparaît toujours plus complexe**[2].

Comme en 1984, deux scénarios extrêmes sont envisageables quant aux conséquences d'une infection par le virus :

- une évolution systématique, à plus ou moins longue échéance, vers un SIDA clinique mortel ;
- une infection chronique, pouvant demeurer longtemps cliniquement silencieuse et ne débouchant que dans un faible nombre de cas sur un SIDA.

Seules un suivi prospectif des séropositifs permettront d'évaluer le délai de déclenchement de la maladie et de trancher entre ces deux hypothèses. La période de latence du SIDA clinique étant inconnue, il est scientifiquement impossible de dire en 1985 si les proportions actuelles de cas de SIDA parmi des cohortes de séropositifs sont définitives ou si elles s'accroîtront mécaniquement au fil du temps.

Dans sa grande majorité, la communauté scientifique, et notamment l'équipe française de recherche sur le SIDA, choisit de réduire cette incertitude, et de privilégier, dans sa communication publique, une approche statique et donc une interprétation rassurante des données disponibles[3].

C'est particulièrement net en France, où le Dr Rozenbaum va jusqu'à affirmer que 90% des séropositifs ne feront « *jamais* » une maladie grave. Dans plusieurs articles de vulgarisation publiés par des membres français des équipes de recherche sur le SIDA comme dans le rapport qu'ils remettent le 22 juillet, une analogie est faite entre le SIDA et l'hépatite B, maladie où l'infection évolue, dans une assez faible proportion des cas, en hépatite chronique, et peut

---

2 Cette distinction fondamentale entre infection par le LAV et SIDA, notamment dans les publications de l'époque, est très souvent négligée par les analyses rétrospectives.

3 Ainsi, parmi les multiples inconnues évoquées par les articles de vulgarisation des chercheurs français, figure même celle de la contagiosité des séropositifs. Or, les données scientifiques sont sur ce point moins ambiguës.

déboucher sur des cirrhoses. En août, le Dr Rozenbaum suggère même que la mortalité de l'hépatite B est supérieure à celle du SIDA.

LES HÉMOPHILES, LE SIDA ET LES PRODUITS CHAUFFÉS

À l'étranger

Les anticorps chez l'hémophile : fausse séropositivité ou signe d'une infection liée à une fatalité individuelle, débouchant rarement et lentement sur le SIDA ?

Courant 1985, les données continuent à s'accumuler sur l'ampleur de la séropositivité chez les hémophiles traités avec des concentrés, même d'origine non commerciale. L'hypothèse rassurante d'une « fausse séropositivité », provoquée par le contact avec des particules virales inactivées et non avec le virus vivant est toujours avancée dans certains articles, dont certains cosignés par le Pr Gallo.

Se confirme d'autre part l'ancienneté des séroconversions, remontant généralement au début des années 1980. Cette donnée peut être interprétée de façon rassurante, si l'on fait l'hypothèse que le délai de latence de la maladie ne dépasse pas 5 ans : elle peut laisser penser que **les hémophiles qui « devaient » faire un SIDA l'ont déjà fait.** L'évolution des statistiques du CDC peut confirmer cette hypothèse : la croissance des cas chez les hémophiles se ralentit, et l'on n'observe plus de nouveaux cas touchant des hémophiles sévères, et donc intensivement traités.

Cette interprétation revient à privilégier une susceptibilité individuelle dans le développement du SIDA chez l'hémophile, analogue au développement des anticorps circulants : la maladie est alors moins le résultat d'une contamination liée à un produit ou à une démarche thérapeutique que l'expression d'une fatalité personnelle de l'hémophile.

Une autre donnée qui incite à des interprétations rassurantes sur les conséquences de la séropositivité est le taux de SIDA observé chez les hémophiles séropositifs : il apparaît être plus faible que celui des homosexuels (2%-4%).

Les produits chauffés : une transition lente, compliquée par le risque d'hépatite non-A non-B ?

S'agissant des produits, les concentrés chauffés sont de plus en plus nettement recommandés par la NHF (y compris pour les jeunes enfants et les hémophiles modérés), puis par différentes instances internationales ou nationales. Au congrès d'Atlanta sont présentés divers travaux sur l'inactivation des rétrovirus, dont le LAV-HTLV-III, dans les concentrés anti-hémophiliques. Le CDC considère désormais les cryoprécipités, non inactivables, comme plus dangereux que les concentrés chauffés.

Les auteurs des premières publications de 1984 sur l'efficacité du chauffage in vitro demeurent cependant prudents pour affirmer que ce traitement inactive le LAV/HTLV-III. McDougal, des CDC, note ainsi début avril que l'on n'a certes pas retrouvé le virus dans les concentrés chauffés, mais que l'on ne l'a jamais isolé non plus dans les concentrés non chauffés, à l'évidence contaminants[4]. D'autre part, pour plusieurs auteurs, l'étude clinique publiée sur l'Hemophil T ne constitue pas une preuve définitive de l'efficacité du chauffage en général, d'autant plus que les procédés utilisés par les différents producteurs sont très hétérogènes : l'efficacité du procédé de Hyland ne garantit pas l'efficacité de tous les procédés de chauffage.

Si les produits chauffés sont désormais recommandés, **aucune instance ne réclame l'interdiction immédiate et le rappel des dérivés non inactivés, et aucun État n'a pris ce type de mesure**[5]. À la fin du printemps, les concentrés chauffés ne sont d'ailleurs généralisés nulle part, ni chez les producteurs, ni dans les centres de traitement.

La production et la distribution des produits non chauffés n'ont pas été interrompues par les producteurs commerciaux. Immuno en a vendu au CNTS jusqu'à mi-avril ; et ce n'est qu'en juin 1985 que Hyland, qui produit des concentrés chauffés depuis début 1983, et Cutter annoncent l'interruption de leur production des produits non chauffés[6].

Quant aux médecins traitants, en dépit de l'appel à passer au concentrés chauffés *« apparemment plus sûrs »* lancé fin décembre 1984 dans le Lancet , les centres de traitement de l'hémophilie britanniques ont continué à utiliser des produits nationaux non chauffés, sans doute pour *« liquider les stocks »*.

S'agissant des démarches thérapeutiques, on ne note pas de remise en cause de l'utilisation intensive des concentrés, sauf de la part de médecins britanniques sensibles au risque de l'hépatite non-A non-B pour les jeunes hémophiles.

---

4 Cette prudence s'avérera rétrospectivement justifiée en octobre, lorsqu'il apparaîtra que le test sensible développé au CDC par McDougal ne détecte pas le virus présent dans les concentrés chauffés d'Armour.

5 Début 1985, la NHF se limite toujours à *recommander* le recours aux concentrés chauffés. La FDA ne prendra aucune position à ce sujet avant... 1987.

6 Ces données s'opposent aux affirmations de Casteret (1992) très largement reprises par la suite selon lesquels tous les producteurs commerciaux américains auraient cessé la production et la distribution de produits non chauffés dès l'autorisation de leurs procédés par la FDA, en 1983 et 1984. Alpha produisait 55% de non chauffés en début 1984, Cutter 60% en 1984 (IoM, 1995, p. 156). Une partie de cette production est exportée : Cutter en vend à la Croix-Rouge canadienne en novembre 1984 (Krever, 1997) ; au Japon, où les concentrés chauffés *ne sont pas autorisés* (ils ne le seront qu'en août 1985), les importations de concentrés d'origine américaine non chauffés ont connu une forte croissance en 1984 et en 1985 (Koch, 1992 ; Krever, 1997). Une commission d'enquête parlementaire allemande a établi que certains producteurs allemands ont distribué des concentrés non chauffés jusqu'en 1987 (Krever, 1997, p. 859).

En effet, il se confirme que les concentrés commerciaux, même chauffés, exposent avec une très forte probabilité à la contamination par l'hépatite non-A non-B[7]. Or, au cours de l'été, le débat sur la gravité de l'hépatite chez les hémophiles est rouvert. L'équipe de Sheffield remet en cause l'idée qui s'est imposée depuis 1982-83 d'une relative bénignité de cette maladie, et juge que le problème, qui a été sous estimé, va prendre une ampleur nouvelle dans les prochaines années.

L'évaluation des risques respectifs des différents produits en fonction des patients et des situations thérapeutiques devient dès lors complexe ; certains médecins britanniques demeurent réticents l'idée d'employer des concentrés commerciaux, même chauffés, pour les jeunes hémophiles et les hémophiles modérés en raison du risque d'hépatite non-A non-B et préfèrent se limiter aux cryoprécipités locaux.

En France, l'AFH et les médecins confrontés aux conséquences du passé

Au début du printemps 1985, on s'en souvient, ni l'AFH ni les médecins d'hémophiles ne paraissent particulièrement soucieux d'obtenir rapidement un accès généralisé aux concentrés chauffés. Le président Leroux en a certes annoncé la prochaine disponibilité, mais le Dr Sultan a relativisé l'intérêt de ces produits dans la revue de l'AFH. La seule exigence des médecins impliqués dans les études cliniques concerne le maintien du traitement des hémophiles ayant été traités avec des concentrés chauffés ; ils souhaitent aussi que les hémophiles « vierges » puissent en bénéficier.

On notera que les hypothèses rassurantes sur la signification de la séropositivité des hémophiles ne sont pas partagées par certains médecins français : le Dr Sultan juge explicitement en que l'anticorps est la réponse à une infection par le virus, et non pas à la présence de fragments du virus dénaturés par le processus de production des concentrés non chauffés.

Chronologie (rappel des principales dates)

19 oct. 1984	sous-groupe d'experts cliniciens : les hémophiles vierges traités avec des produits chauffés dans le cadre des études cliniques doivent continuer à en bénéficier
fin 1984	études cliniques du groupe de recherche français sur le SIDA - étude franco-belge : 59% des hémophiles de Necker (et 79% de ceux qui sont intensivement traités), 10% de ceux de Saint Antoine (et 3,4% de ceux qui sont peu traités) sont séropositifs. - étude clinique Hémophil T : pas de séroconversion chez les utilisateurs d'un concentré chauffé

7 ce qui prouve d'ailleurs a posteriori l'insuffisance des études in vitro et du modèle animal offert par le chimpanzé pour prouver l'efficacité de produits supposés inactivés: seules les études cliniques chez l'homme permettent d'apporter définitivement une telle preuve.

19 déc. 1984	groupe MIR : - étude MIR 1 : 47% des hémophiles de 5 centres français sont séropositifs ; le PPSB français est nettement contaminant - pas de séroconversion après utilisation de l'Hémophil T. - pas d'information des hémophiles séropositifs
janvier	Dr Pinon aux médecins de Cochin : réduire voire éviter les transfusions
février	Dr Pinon : propose à l'AP-HP un test provisoire qui permettrait de produire des cryocongelés de donneurs séronégatifs Dr Sultan : étude hémophiles Cochin : 60% de séropositifs
2 février	publication de l'étude clinique Hémophil T
8 février	sous-groupe d'experts cliniciens : les hémophiles séronégatifs doivent bénéficer d'une priorité pour le facteur VIII chauffé, dès qu'il sera disponible en France
mars	Dr Sultan dans l'Hémophile : « *il existe une forte présomption que les techniques mises au point pour éviter la transmission de l'hépatite B soient également valables pour la transmission du SIDA ; mais d'autres études sont nécessaires.* »
8 mars	bureau de l'AFH : les hémophiles vierges doivent bénéficier de concentrés chauffés en priorité
avril	publication de l'étude franco-belge Nancy : 20% d'hémophiles séropositifs Toulouse : 61% d'hémophiles séropositifs
5 avril	Le sous groupe « inactivation virale » du groupe d'experts de la SNTS (Dr Allain) considère que les pools de plus de 500 donneurs sont statistiquement contaminés. Les essais cliniques sur les produits chauffés français seront menés d'ici juin (avec un groupe témoin traité avec des produits non chauffés). Le Dr Cazenave y participe.
12 avril	rencontre entre le Dr Garretta et A. Leroux (AFH) sur le planning de production des concentrés chauffés
10 mai	réunion du bureau de l'AFH
22-24 mai	congrès de Bordeaux - étude franco-belge : 59% de séropositifs à Necker, 10% à Saint Antoine - étude hémophiles Cochin : 60% de séropositifs
mi mai - 28 mai	envoi de la « motion du 10 mai » qui demande que « *dans un délai très bref qui ne devrait pas dépasser le 1er octobre, toute cession de produits [non chauffés] soit interdite sur l'ensemble du territoire* » et que des produits inactivés éventuellement importés soient immédiatement disponibles pour les hémophiles séronégatifs.
fin mai	remise du rapport du groupe d'experts de la SNTS : le chauffage est indispensable, le cas des stocks de produits statistiquement contaminés est renvoyé à une décision des pouvoirs publics ; des produits préparés à partir de dons séronégatifs ou des produits chauffés importés doivent être mis à disposition des hémophiles, notamment les séronégatifs ; l'information de l'hémophile séropositif est soumise à l'appréciation du médecin traitant.
1er-2 juin	Assemblée générale de l'AFH : adoption à l'unanimité de la « motion du 10 mai ». Les Drs Cazenave, Allain, Sultan y participent. Le comité médical laisse le médecin traitant seul juge de l'opportunité d'informer l'hémophile des résultats du dépistage.
19 juin	CNH : une période transitoire de quelques semaines est acceptable, les hémophiles séronégatifs doivent bénéficier de produits chauffés français ou importés, le prix de cession doit être augmenté de 20%.
23 juin	Le Monde publie une synthèse du rapport des experts de la SNTS et indique de 90% des hémophiles sont séropositifs

25 juin	Lettre de l'AFH aux hémophiles : les hémophiles séronégatifs doivent impérativement utiliser les concentrés chauffés avant que tous puissent en bénéficier.
4 juillet	Lettre du Pr Boneu au Pr Ducos : suggère un recours massif aux importations devant les difficultés suscitées par les hémophiles
17 juillet	La presse annonce que le CTS de Lille fournit des concentrés chauffés G. Mauvillain : tous les hémophiles doivent en bénéficier, il faut détruire les stocks existants.
23 juillet	arrêtés instaurant le dépistage et prévoyant le non-remboursement des concentrés non chauffés à partir du 1er octobre. J. Péron Garvanoff : on réserve les produits chauffés aux séronégatifs
été	étude MIR 2 : sur un échantillon d'hémophiles séronégatifs, 44% sont devenus séropositifs de début 1984 à mars 1985
12 septembre	sous-groupe d'experts cliniciens : seuls les cryolyophilisés issus de pools de moins de 10 donneurs peuvent être autorisés
16 septembre	AFH à DGS : se félicite de l'arrêté du 23 juillet pour les concentrés mais s'inquiète des cryolyophilisés et des produits congelés, et notamment des stocks fabriqués avant la mise en place du dépistage.
fin septembre	*L'Hémophile* : dossier SIDA
30 octobre	CNH. L'AFH s'oppose aux experts cliniciens à propos des cryolyophilisés non inactivables et demande leur interdiction. Le CNH adopte la proposition des cliniciens.

La « motion du 10 mai » : une pression responsable sur le RTF

Une nouvelle menace : la médiatisation du risque que présentent les donneurs français

Si l'AFH se montre peu revendicative, et n'exige pas vigoureusement une importation massive et rapide de produits chauffés, elle ne peut cependant ignorer que les hémophiles risquent de s'étonner que ces produits, progressivement reconnus comme plus sûrs à l'étranger, ne leur soient pas proposés. La plupart des hémophiles sont certes désormais traités avec des produits français ; mais le débat de plus en plus large autour du dépistage des dons du sang, qui met sur la place publique l'existence en France de donneurs potentiellement contaminants, notamment à Cochin, pourrait susciter leur inquiétude. **L'AFH doit donc reprendre l'initiative**, et afficher *« une position nette en faveur de l'utilisation généralisée en France, à une date à déterminer, des produits présentant des risques de contamination virale atténuée »*.

Pour ce faire, A. Leroux s'est informé, le 12 avril, auprès du Dr Garretta[8]. Ce dernier lui a rendu compte de la situation à cette date : si le PPSB chauffé devrait être disponible début

---

8 Le Dr Garretta, initiateur et animateur du groupe de coordination tranfsusion-hémophilie, et directeur du principal centre de fractionnement français, est un interlocuteur naturel pour l'AFH. Mais A. Leroux pourrait aisément s'adresser à d'autres responsables du fractionnement : le Pr Goudemand fait partie du groupe de coordination, et il est membre du conseil d'administration de l'AFH, comme le Pr Streiff, directeur du centre de Nancy. Un médecin d'hémophile alsacien, le Dr Cazeneuve, travaille au centre de fractionnement de Strasbourg (il fait partie du sous-groupe « inactivation virale » du groupe d'experts de la SNTS).

juillet, il ne peut s'engager sur une date précise pour le facteur VIII qui ne sera sans doute pas disponible avant la fin de l'année. Tous les centres de fractionnement ne seront sans doute pas en mesure de proposer des produits chauffés au même moment ; cependant, les hémophiles séronégatifs pourront être traités avec des concentrés chauffés. Le bureau de l'AFH discute de ces informations le 10 mai. Le détail du *« large débat »*, auquel participent notamment le Dr Sultan et le Dr Allain, n'a pas été repris dans le compte-rendu. Aucune position n'est arrêtée, sauf celle de réclamer une uniformisation de l'offre en produits chauffés sur le territoire national.

La « motion du 10 mai » a été rédigée dans les jours qui suivent de cette réunion par le secrétaire général de l'AFH, James Mauvillain. L'AFH demande **l'interdiction des produits non inactivés *au plus tard le 1er octobre*,** délai qu'elle qualifie de *« très bref »*[9]. Elle demande aussi que tous les hémophiles soient testés pour le LAV, et que les hémophiles séronégatifs puissent bénéficier immédiatement de produits inactivés si nécessaire importés ; des cryoprécipités issus de donneurs séronégatifs pourront également être employés.

A contrario, cette motion revient à considérer que jusqu'à leur interdiction, le 1er octobre, les produits non inactivés peuvent toujours être employés pour le traitement des patients séropositifs ; il n'est donc pas nécessaire d'importer des concentrés chauffés pour l'ensemble des hémophiles en attendant l'interdiction des produits non inactivés. La mention des cryoprécipités est sans réel effet tant que les donneurs ne font pas l'objet d'un dépistage.

Cette motion de l'AFH joue un rôle fondamental : endossée par l'assemblée générale le 2 juin, sans opposition des 30 membres présents du comité médical de l'association, elle préfigure la décision du comité national de l'hémophilie du 19 juin. C'est de surcroît cette motion qui suggère le 1er octobre comme date de clôture de la période transitoire qu'elle institue : cette date sera reprise dans l'arrêté tarifaire du 23 juillet, la DGS faisant explicitement référence à l'accord de l'association sur la date du 1er octobre[10].

La double distribution jusqu'au 1er octobre : une décision inspirée de l'étranger ?

J. Mauvillain, qui selon toute vraisemblance n'est pas au courant du « plan d'urgence » que vient d'arrêter le CNTS pour accélérer la production de concentrés chauffés, pense certaine-

---

9 Le rapport moral, rédigé le 12 mai, indique que *« le bureau de l'association a jugé nécessaire de faire connaître son avis sur l'urgence de ces mesures »*

10 Un certain nombre d'auteurs très critiques à l'égard des dirigeants du CNTS (Casteret, 1992 ; Massenet, 1992 ; Bettati, 1993) passent totalement sous silence cette motion, dont le rôle apparaît pourtant crucial. Pour l'IGAS (1991), sur qui s'appuient notamment le jugement du tribunal correctionnel (Greilsamer, 1992) ou Bastin & al. (1993), elle ne peut qu'être le résultat d'une manipulation de l'AFH par le Dr Garretta, puisqu'elle sert ses intérêts et qu'elle est contraire à ceux des hémophiles. Le juge Bertella-Geffroy ne trouve pas de trace d'une concertation entre l'AFH et le Dr Garretta sur ce point, mais se range à l'interprétation de l'IGAS.

ment faire pression sur le RTF en imposant une date limite à la fin de l'été, puisque le Dr Garretta n'envisageait pas une production avant la fin de l'année.

Dans ce cadre, **le 1er octobre a pu être choisi par rapport aux mesures adoptées en Allemagne.** En effet, en février 1985, les autorités fédérales ont exigé qu'aucun concentré issu de prélèvements non testés ne soit commercialisé *après le 1er octobre*. En avril, elles ont demandé que les dons du sang soient dépistés systématiquement le plus tôt possible, et *au plus tard le 1er octobre*. Enfin, alors qu'une équipe allemande vient de confirmer l'absence de séroconversion chez des hémophiles traités avec des concentrés Behring chauffés, *les fractionneurs allemands ont informé les autorités qu'à partir du 1er octobre, ils ne distribueront plus que des concentrés chauffés*[11].

La motion de l'AFH ne s'écarte d'ailleurs pas des positions prises à l'étranger. D'une part, on l'a vu, aucune association d'hémophiles n'a jusqu'alors réclamé l'interdiction immédiate et le rappel des produits non chauffés. D'autre part, depuis l'apparition du SIDA chez les hémophiles en 1982, des traitements différenciés selon le type de patient ont été recommandés : la NHF a par exemple déconseillé jusqu'en février 1985 le recours aux concentrés pour les hémophiles de moins de 4 ans. S'agissant de la sérologie anti-LAV, des médecins d'hémophiles britanniques ont jugé en janvier préférable de traiter les hémophiles séropositifs avec des concentrés nationaux non chauffés et une grande partie des centres de traitement de Grande Bretagne continue à utiliser ces produits non chauffés. En France, on l'a déjà rappelé, les médecins proches de l'AFH ont demandé en février et en mars qu'une priorité soit accordée aux hémophiles vierges et séronégatifs dans la mise à disposition des produits chauffés.

L'information de l'AFH sur la situation des produits français et les données accessibles

Lorsque la motion est rédigée, les responsables de l'AFH ne disposent pas d'une information précise sur le degré de contamination des produits français non chauffés dont elle envisage l'utilisation jusqu'au 1er octobre, comparable à celle établie dès le 5 avril dans le sous-groupe « inactivation virale » du groupe d'experts de la SNTS animé par le Dr Allain (« *contamination statistique de tout pool de plasma d'au moins 500 donneurs* ») ou aux calculs plus précis que le Dr Muller présentera quelques jours plus tard au CNTS[12]. Cependant, plusieurs participants à la réunion du 10 mai, en dehors du Dr Allain, disposent des données brutes permettant aisément de l'établir ; et la familiarité des dirigeants de l'AFH avec les pro-

---

11 Le fils du secrétaire général de l'AFH, G. Mauvillain, est cadre commercial chez Immuno (Casteret, 1992).

12 À noter que le Dr Cazeneuve, médecin d'hémophile au CTS de Strasbourg et futur membre du conseil national de l'hémophilie, participe au sous-groupe de travail du Dr Allain.

duits thérapeutiques pourrait au minimum les amener à s'interroger, quitte à s'adresser à leurs conseillers médicaux à ce propos.

Les membres du bureau de l'AFH ne peuvent ignorer les techniques de fabrication des concentrés, et donc les risques que représentent les produits poolés non inactivés. Le poolage des plasmas est en effet l'un des avantages thérapeutiques des concentrés et aussi la cause bien connue d'un risque accru de transmission de virus[13]. Quant à la taille des pools utilisés par les fractionneurs français, *il suffit de lire les étiquettes ou les notices de leurs produits* : le nombre de prélèvements individuels ayant servi à préparer le lot fait partie des mentions qui doivent obligatoirement y figurer[14] ; le Pr Goudemand et le Pr Streiff, membres du conseil d'administration de l'AFH, pouvaient être facilement interrogés en cas de doute. Tout comme le LNS, chargé de l'enregistrement des protocoles de fabrication et du contrôle des produits.

Depuis début mars, la séroprévalence de 6‰ que le Dr Pinon a mesurée chez ses donneurs a été largement diffusée par la presse. Médecin à Cochin, le Dr Sultan, qui participe à la réunion du 10 mai peut difficilement l'ignorer, ni d'ailleurs la recommandation du Dr Pinon de limiter au maximum les prescriptions de dérivés sanguins.

En dehors même de tout calcul statistique, la situation de ses propres patients pourrait amener le Dr Sultan à s'inquiéter : elle n'a pas participé à l'étude MIR mais le dépistage de l'anti-HTLV-III chez ses patients, effectué avec le Dr Pinon fait apparaître que 60% sont séropositifs, *dont certains n'ont reçu que des produits français*. En outre, 24% des séropositifs présentent des signes cliniques de la maladie, ce qui l'a conduite à estimer, à la différence d'une bonne partie de la littérature, que *« les fractions coagulantes contaminées ont introduit des virus vivants plutôt qu'inactivés »*. Il est donc clair que des concentrés français sont contaminants.

De plus, si le Dr Sultan ne participe pas au groupe MIR, les résultats de l'étude franco-belge ont été publiés début avril : la séropositivité des hémophiles de Necker, traités avec des produits étrangers *et français*, est élevée. Les auteurs notent que le LAV est sans doute plus présent chez les donneurs français que chez les donneurs belges ; l'un des 300 donneurs constituant le groupe témoin est séropositif.

Enfin, participant régulièrement à des congrès au cours desquels les producteurs étrangers présentent leurs produits, les membres du bureau de l'AFH peuvent difficilement ignorer la disponibilité de produits chauffés à l'étranger. Il est vrai que ces sociétés continuent aussi à

---

13 Dans le numéro de mars 1985 de la revue de l'AFH, le Dr Sultan explique ainsi que *« le traitement industriel du plasma nécessite de mélanger le plasma de plusieurs centaines, voire parfois de plusieurs milliers de donneurs. »*

14 article 4 du décret du 25 août 1983 fixant les normes des produits sanguins.

commercialiser des produits non chauffés.

Quel que soit son degré d'information, **mi-mai les concentrés non chauffés français ne peuvent plus être considérés par l'AFH et par les médecins traitants participant aux études cliniques comme des produits sûrs.** D'ailleurs, si l'AFH recommande les produits chauffés pour les hémophiles séronégatifs, c'est bien parce qu'elle estime que les produits non chauffés seraient dangereux pour eux. Le risque, quoique non chiffré en termes de probabilité de contamination d'un lot, est jugé suffisamment élevé pour qu'un autre produit soit employé. Accepter une période de double utilisation revient donc à accepter de laisser des produits dangereux en circulation.

Les conséquences d'une double distribution

Au regard des données publiques et de la simple logique, la double distribution en phase de transition proposée par l'AFH pose divers problèmes dont un seul est évoqué par sa motion.

Elle nécessite d'abord de connaître avec certitude le statut sérologique de chaque hémophile. Or, tous les hémophiles n'ont pas encore été testés[15]. Les responsables de l'AFH sont a priori bien placés pour le savoir, de même que leurs conseillers médicaux. La motion réclame d'ailleurs que tous les hémophiles fassent *« impérativement »* l'objet d'une recherche d'anticorps.

D'autre part, la spécificité du test qui sera employé joue un rôle essentiel : **un hémophile « faux positif » se verra prescrire des produits contaminants alors qu'il est en fait séronégatif.** Ce risque ne peut être écarté : au contraire, les nombreux articles publiés par la grande presse sur les tests de dépistage en cours d'évaluation rapportent que ces derniers ne sont pas spécifiques à 100%.

Enfin, comme l'avait fait remarquer le Pr Bloom à ses collègues anglais, un traitement différencié comporte des risques non négligeables d'erreurs.

Quant à l'impact d'éventuelles nouvelles contaminations par le LAV/HTLV-III pour un hémophile séropositif (surcontamination), ce problème semble n'avoir jamais été évoqué à en juger par les documents contemporains disponibles.

Les hémophiles sévères en prophylaxie ou se traitant au moindre doute reçoivent plusieurs dizaines d'injections par an de produits qui peuvent en outre appartenir à un même lot. De plus, les études menées à Cochin, à Necker comme à l'étranger montrent qu'une proportion

---

15 Cependant, des centres n'ayant pas participé aux diverses études (MIR, franco-belge, Cochin) paraissent les avoir assez rapidement effectués : Nancy dispose de résultats en avril, Toulouse le fait en avril/mai ; à Lille des résultats sont disponibles au plus tard début juillet.

importante des hémophiles a été en contact avec le virus avant fin 1984. Dans ces conditions, si les contacts répétés avec le virus jouent un rôle dans le déclenchement de la maladie, de nombreux hémophiles ont déjà été exposés à de multiples reprises à des produits contaminants[16].

En revanche, s'agissant des nouvelles « surcontaminations », l'agent de l'hépatite non-A non-B est l'un des cofacteurs qui pourraient conduire à un SIDA clinique. Or, le chauffage n'inactive pas cet agent, et les concentrés restent très contaminants. Pour un hémophile séropositif, les cryoprécipités unitaires représenteraient, au regard de ce facteur de risque, un produit statistiquement plus sûr que les concentrés, chauffés ou non. Mais les cryoprécipités ne permettent pas aussi facilement la mise en œuvre d'une thérapeutique intensive de l'hémophilie.

De la motion du 10 mai à la lettre du 25 juin : un silence persistant

La motion du 10 mai est transmise au ministère avant la fin du mois. Jusqu'au comité national de l'hémophilie qui se tient le 19 juin, c'est la seule manifestation d'une position de l'AFH sur les produits antihémophiliques. Cette position est endossée par une trentaine conseillers médicaux de l'association lors de l'assemblée générale début juin, et l'on n'a trouvé nulle trace d'une intervention de l'AFH ou des médecins traitants auprès des pouvoirs publics ou de la presse, alors que le SIDA fait quasiment l'objet d'une rubrique quotidienne au cours de cette période.

Comme en décembre 1984, l'absence d'appel à des importations massives de concentrés chauffés pour traiter tous les hémophiles et éviter une double distribution en phase de transition peut rétrospectivement surprendre.

Cette abstention est d'autant plus remarquable qu'à partir du printemps, la presse s'intéresse beaucoup au SIDA et à la transfusion sanguine, et constitue une ressource qu'exploite remarquablement le Dr Leibowitch pour faire progresser le dossier du dépistage. S'ils avaient été sollicités par l'AFH ou les médecins traitants, les journalistes auraient sans doute pu puissamment relayer leurs demandes[17]. D'autre part, des données inquiétantes sur des contamina-

---

16 La plupart des auteurs qui évoquent rétrospectivement le problème de la « surcontamination » des hémophiles à partir de 1991 négligent le fait que les hémophiles sévères sont des patients polytransfusés avec des produits issus de très grands lots de production. Ils négligent aussi le fait que pour certains médecins d'hémophiles étrangers, le séropositivité chez l'hémophile ne signifiait pas infection par le virus, mais contact avec des fragments du virus dénaturés par le processus de production des concentrés...

17 Le cas du Dr Sultan est à cet égard frappant. Elle s'est intéressée aux concentrés chauffés dès 1983 pour en demander l'importation ; les études franco-italiennes puis allemandes sur leur efficacité clinique prouvent désormais l'intérêt de ces produits, particulièrement pour les patients demeurés séronégatifs, dans son centre et dans le reste de la France. Enfin, elle est proche des Drs Pinon et Leibowitch.

tions transfusionnelles sont publiées, notamment au congrès de Bordeaux : les donneurs français et donc les produits dont ils sont à l'origine ne sont pas exempts de risque de SIDA.

Cependant, pour l'AFH et les médecins promoteurs des concentrés, les enjeux n'ont pas structurellement évolués depuis décembre 1984. Au contraire, le coût d'une réorientation d'urgence s'est élevé.

Les centres de fractionnement et particulièrement le CNTS, qui maîtrise l'accès aux produits importés, n'ont toujours aucun intérêt à accepter le recours massif aux importations. Il serait à coup sûr nécessaire d'en appeler au ministère pour qu'il desserre la contrainte qu'il fait peser sur le CNTS, et accepte en outre de compenser la perte des stocks de produits non chauffés que le réseau continue à produire. Or, les atermoiement publics du ministère à propos du dépistage et le protectionnisme économique qu'ils manifestent laissent mal augurer des résultats d'une telle demande. Les représentants des hémophiles ne disposent d'ailleurs guère d'arguments qui justifieraient une importation massive, à laquelle d'ailleurs aucun pays ne procède : au contraire, et de façon paradoxale, l'ampleur même de la contamination *déjà acquise* risque de rendre peu défendable un rappel généralisé des produits du réseau et leur remplacement immédiat par des importations. De plus, la publication de ces informations pourrait, on l'a vu, mettre en lumière les conséquences catastrophiques de la politique passée de promotion des concentrés et de la prophylaxie. Avec la conférence d'Atlanta, le SIDA et les peurs qu'il suscite reviennent sur le devant de la scène : le face à face avec les hémophiles séropositifs, et plus généralement avec l'opinion publique serait sans doute encore plus difficile.

De plus, au printemps 1985, l'institutionnalisation du groupe de coordination transfusion-hémophilie, officiellement reconnu par le ministère sous l'appellation de Conseil national de l'hémophilie représente l'aboutissement d'une revendication ancienne de l'AFH et de ses médecins conseillers. Le réseau transfusionnel a pris en compte les revendications de l'AFH et notablement accru la production de concentrés de facteur VIII. Les médecins d'hémophiles acceptent d'aider le réseau à tenter de substituer des produits nationaux aux coûteuses fractions activées importées pour le traitement des hémophiles à anticoagulants circulants. De passionnelles et conflictuelles, les relations sont devenues professionnelles et coopératives. La reconnaissance du ministère prend acte de ces nouveaux rapports, et l'AFH s'en félicite à l'assemblée générale.

Des appels insistants aux importations de produits chauffés, le recours à la presse comme moyen de pression, ne pourraient que remettre en cause ce nouvel équilibre, placer le ministère et les centres de fractionnement dans l'embarras, mettre sur la place publique des données inquiétantes, susciter des questions et des remises en cause, ouvrir la porte à des accusa-

tions rétrospectives. Face à ces risques, il n'est pas surprenant qu'on ne trouve pas trace d'une tentative quelconque des responsables de l'AFH et des promoteurs des concentrés pour obtenir un recours massif aux importations de produits chauffés, ni même le recours provisoire aux cryoprécipités.

La « motion du 10 mai », entérinée par l'assemblée générale le 2 juin et reprise au CNH du 19 juin, constitue de facto un compromis avec le RTF et son principal représentant, le CNTS : pour continuer à bénéficier d'importations de produits chauffés pour les hémophiles qui en ont déjà reçu, voire les étendre au plus grand nombre d'hémophiles à qui ils seront encore utiles, l'AFH et les médecins traitants acceptent de ne pas mettre le RTF dans l'embarras et d'adapter leurs exigences aux possibilités de ce dernier, sans réclamer un recours généralisé et immédiat aux importations. En d'autres termes, l'AFH et les médecins qui la conseillent acceptent que les hémophiles séropositifs épuisent les stocks de concentrés non chauffés du RTF pour préserver, grâce aux importations, les hémophiles qui peuvent encore l'être[18].

Lors de l'assemblée générale de l'AFH, quels que soient les débats internes qu'aient pu faire naître la révélation des conséquences d'une politique de promotion intensive des concentrés lors du comité médical de l'AFH, **aucun médecin d'hémophile ne remet publiquement en cause la politique de double distribution jusqu'au 1er octobre : tous laissent le président de l'AFH faire adopter à l'unanimité la motion du 10 mai par des hémophiles inconscients de leur situation** ; et leur propre recommandation n'appelle pas au retrait immédiat des concentrés non chauffés[19].

Lors du CNH, les représentants de l'AFH et les médecins d'hémophiles font preuve de la même abstention : c'est *à l'unanimité* que le comité accepte une période de double distribution, seuls les hémophiles séronégatifs devant impérativement être traités avec des concentrés chauffés, si nécessaires importés. La date de clôture de cette période n'est pas mentionnée, mais sur les quinze membres du comité, dix (les trois représentants de l'AFH, six médecins d'hémophiles et le Pr Goudemand) ont assisté quinze jours plus tôt au vote de la motion la

---

18 Cette interprétation n'exclut pas que le Dr Garretta ou tout responsable de centre de fractionnement ne disposant pas d'une technique de chauffage opérationnelle ait fait pression sur l'AFH, en insistant sur le refus qu'opposerait le ministère à des importations massives ; mais ces pressions, à supposer qu'elles aient existé avant le 29 mai, date à laquelle le CNTS décide de ne pas rappeler ses produits statistiquement contaminés, se sont à l'évidence inscrites dans un contexte stratégique qui rendait de toutes façons les autres options trop coûteuses et trop risquées pour l'AFH et ses conseillers.

19 À ce comité médical participent notamment quatre personnes ayant directement ou indirectement (par l'intermédiaire d'un collaborateur proche) participé au sous-groupe d'experts de la SNTS consacré à l'inactivation virale, qui a affirmé dès le 5 avril la *« contamination statistique de tout pool de plasma d'au moins 500 donneurs »* : le Dr Allain, qui sait que le CNTS a décidé de ne pas rappeler ces produits, le Dr Cazeneuve (Strasbourg), le Chataing (Lyon), le Pr Goudemand (son adjoint le Dr Huart participait au sous-groupe). Tous travaillent dans un centre de fractionnement.

fixant au plus tard au 1er octobre[20]. Quant aux cryoprécipités, mentionnés tant dans la motion du 10 mai que dans la recommandation du comité médical, ils disparaissent du vœu du CNH[21].

L'information des hémophiles : une mesure tardive prise sous la pression

La mise en œuvre du compromis implicitement conclu avec le réseau transfusionnel est délicate et réclame une grande discrétion, particulièrement en cette période de grande agitation médiatique autour du SIDA : il peut être mal interprété, et comme le dira le Pr Boneu lorsqu'il sera devenu public, *« il y a là matière à scandale si les médias s'emparent de cette affaire »*. En particulier, les traitements avec des produits différenciés risquent de susciter des interrogations parmi les hémophiles. Au demeurant, si le comité médical de l'AFH recommande le 1er juin que tous les hémophiles soient dépistés, **il estime que le médecin traitant est le seul juge de l'opportunité de l'information de ses patients[22].**

Dans l'idéal, les hémophiles non encore testés devraient l'être discrètement, sans en être informés ; et en cas d'interrogations de la part des patients, on pourrait justifier de l'administration de produits chauffés non par la séronégativité de l'hémophile, mais par son inclusion dans un protocole d'étude clinique sur l'efficacité du chauffage, encore en cours d'évaluation. Malheureusement, cette stratégie comporte un inconvénient important : **ne pas informer l'hémophile séropositif de son état et des risques de transmission sexuelle du virus risque de provoquer la contamination de son conjoint, et d'éventuels enfants à naître.** Or, depuis le début de l'année, l'existence de telles contaminations dans les familles d'hémophiles est avérée.

On ne trouve pas de trace contemporaine de débats internes autour de ce compromis et de ses conséquences éventuelles pour les hémophiles[23]. On peut cependant supposer que le risque de contamination familiale a conduit l'AFH et les médecins traitants à adapter rapidement leur

---

20 La motion a d'ailleurs été reprise et commentée par le Quotidien du médecin le 14 juin, avec mention de la date du 1er octobre.

21 On peut y voir un effet de la pression des centres de fractionnement ; on peut y voir aussi un effet de l'absence au sein du CNH de médecins d'hémophiles opposés à la thérapeutique intensive à base de concentrés.

22 Cette position est contraire à celle exprimée tant par le comité national d'éthique que par le groupe d'experts de la SNTS pour les donneurs de sang, en raison du risque de transmission du LAV/HTLV-III aux partenaires sexuels et aux enfants à naître. Cependant le groupe d'experts avait adopté la même position pour les hémophiles. On peut y voir un indice de l'enjeu que représente la connaissance par les hémophiles de leur propre situation.

23 Les commentaires du Dr Allain sur la recommandation du comité médical de l'AFH, publiés en septembre, laissent cependant penser qu'un débat a existé : il juge que *« la lutte contre la propagation et les conséquences de l'épidémie liée au LAV nécessite une information rapide des médecins et des modifications substantielles des attitudes vis à vis des patients et de leur traitement. »*

stratégie ; la publication courant juin par le Figaro et surtout par le Monde de taux de séropositivité élevés (90%) chez les hémophiles français a sans doute accéléré le processus. Le 25 juin, l'AFH informe enfin les hémophiles de la situation par une *« mise au point »* qui, fait significatif, s'en prend d'abord à la grande presse.

Cette démarche demeure cependant très ambiguë, et illustre bien la difficile contradiction dans laquelle l'AFH et les promoteurs des concentrés sont placés. Tout en critiquant les approximations des journaux, la mise au point ne fournit *aucun* chiffre sur la séropositivité des hémophiles français, se contentant d'indiquer qu'il est *« élevé »*. Pour l'essentiel, elle recommande aux hémophiles et à leurs conjoints de se faire dépister, et aux hémophiles séropositifs de prendre des précautions pour protéger leur entourage. ***Mais elle n'appelle pas tous les hémophiles à refuser d'utiliser d'autres produits que les concentrés chauffés.*** La recommandation de l'AFH reprend en fait les termes de la « motion du 10 mai », adoptée par l'assemblée générale et entérinée quelques jours plus tôt au CNH : seuls les hémophiles séronégatifs *« doivent [...] impérativement »* recourir aux concentrés chauffés ; pour les autres, ils n'en disposeront que lorsqu'ils auront été généralisés, *« à bref délai »*.

On notera qu'en dehors même d'un appel à « exiger » des concentrés chauffés, **aucun autre mode de protection, passage aux cryocongelés unitaires ou abandon des modes de traitements nécessitant le recours fréquent aux dérivés sanguins, n'est suggéré par l'AFH.** Cette omission est d'autant plus notable qu'il s'agit d'un message urgent de l'association aux hémophiles ; on peut y voir une manifestation du souci de préserver les schémas thérapeutiques reposant sur les concentrés et d'éviter la mise en cause de leurs promoteurs.

Les termes de l'arrêté du 23 juillet, qui autorise l'écoulement des concentrés non chauffés jusqu'au 1er octobre, sont conformes à la motion du 10 mai, **ce dont, mi septembre, se félicite l'AFH**[24]. C'est seulement l'absence de dispositions relatives aux cryolyophilisés et aux produits congelés qui suscite son inquiétude, d'autant plus que l'été a montré les réticences des CTS à « sacrifier » stocks *ou productions locales* pour fournir des concentrés chauffés[25].

Un enjeu majeur : éviter tout retour sur le passé

Ce silence de l'arrêté sur les cryolyophilisés et les cryocongelés amène d'ailleurs à l'AFH à retrouver, dans le numéro daté de septembre de sa revue, le ton revendicatif qu'elle avait perdu depuis 1983. **En affichant hautement son exigence d'un rappel et d'une interdiction**

---

24 courrier du 16 septembre 1985. Deux mois plus tôt, G. Mauvillain, membre du bureau de l'AFH, appelait pourtant à la destruction des stocks dans une interview à l'AFP.

25 La formulation de ce passage du courrier au ministère vise les ETS de province : l'AFH a d'ailleurs mis en alerte ses responsables *« régionaux et locaux »*

des *cryolyophilisés*, l'AFH donne ses lecteurs l'impression d'être à la pointe du combat pour la défense de la santé des hémophiles, et de refuser toute compromission. Certes très réel, l'enjeu des cryolyophilisés représente aussi une occasion de projeter l'association dans un juste combat, ce qui permet d'éviter de s'appesantir tant sur les origines et les responsabilités de la situation actuelle que sur la période transitoire qui est sur le point de s'achever : *« Nous avons pendant des années reçu des produits contaminants ; nous n'accepterons plus que des produits sûrs »*[26].

De façon générale, ce numéro de septembre a une dimension très nettement défensive. S'il fournit quelques informations sur la signification de la séropositivité, sur le SIDA et sur les perspectives de la recherche sur cette maladie, il est essentiellement consacré à expliquer ce qu'a fait l'association. Alors qu'il est placé sous le signe de l'information, **les éléments que la revue fournit aux hémophiles le sont d'une façon qui minimise le risque de mise en cause de la stratégie passée de l'association et de ses conseillers médicaux.**

En particulier, aucune statistique précise sur la séropositivité n'est présentée, ce qui permet d'incriminer *tous* les produits et surtout *toutes* les démarches thérapeutiques. **La contamination des hémophiles est ainsi renvoyée à la seule fatalité de la thérapeutique transfusionnelle, *ce qui permet d'éviter que soit soulevée la responsabilité des promoteurs des concentrés et de la prophylaxie*[27].**

D'autre part, **l'action passée de l'AFH est largement reconstruite** : *« stopper les risques de contamination a été notre objectif numéro 1 : il est atteint [...] Notre ligne de conduite [...] a toujours été l'INFORMATION pour que chacun puisse juger et prendre sa décision, en connaissant tous les éléments des problèmes qui se posaient »*[28]. La situation de juin est présentée sous la forme du dilemme traditionnel entre contamination virale *« éventuelle »* et non traitement *« d'un accident hémorragique »*, construction rhétorique qui a toujours servi à justifier le recours aux concentrés et qui cette fois ci justifie la décision de ne pas laisser les hémophiles *« sans produits à leur disposition, sans possibilités de soins en cas d'accident »*. En affirmant qu'en juin, *« chacun étant informé, restait libre de son choix »* , **l'AFH renvoie en fait la responsabilité des décisions prises par ses dirigeants et ses conseillers sur les hémo-**

---

26 On peut aussi se demander si l'association ne joue pas de la proximité voire de la confusion entre concentrés et cryolyophilisés (les deux produits sont lyophilisés) : l'action menée à propos des seconds laisse penser qu'une action comparable a été menée sur les premiers.

27 L'AFH verrouille particulièrement ce point, il est vrai crucial : *« il serait inadmissible que l'on puisse encore entendre des appréciations ou des mises en cause d'un produit plus qu'un autre »*. Les produits français sont contaminés, ce qui pourrait a posteriori exonérer la responsabilité de l'importation des concentrés ; mais les hémophiles *intensivement* traités, *quels que soient les produits*, sont très fortement contaminés, ce qui met en cause les promoteurs de la prophylaxie et du traitement au moindre doute .

28 Carricaburu (2000) est la seule à rendre compte du détail de ce numéro de la revue et à analyser la façon dont l'AFH *« déplace le débat pour mieux le contrôler »*.

philes, qu'ils se seraient contentés d'informer le plus complètement et le plus objectivement possible.

Sans doute soucieuse d'éviter tout débat sur les responsabilités, **l'AFH ne met pas en cause le comportement des ETS pendant la période transitoire.** La revue fait certes quelques allusions : l'arrêté du 23 juillet *« peut prêter à interprétation »* pour les cryolyophilisés, *« laisse libre cours à toutes les entorses »*, des tentatives pour *« écouler des produits non chauffés »* sont à craindre. Mais, fin septembre, alors que la période transitoire pour les concentrés s'achève, ces menaces concernent l'avenir ; elles permettent à l'association d'insister sur sa vigilance et d'appeler à la mobilisation. La priorité que les ETS ont accordé *pendant l'été* à l'écoulement des produits en stock n'est pas montée en épingle, ni auprès du ministère, ni dans la revue, ni lors de la réunion suivante du CNH. N'est-elle pas la conséquence logique de l'acceptation d'une période transitoire par la motion du 10 mai ?

Un autre point mérite d'être noté : alors que le traitement à domicile conduit les hémophiles à stocker chez eux des produits anti-hémophiliques, notamment les concentrés dont le conditionnement se prête bien à la constitution de réserves personnelles, aucun rappel général des produits n'est réclamé ni organisé par l'AFH ou par les médecins traitants.

LE RÉSEAU TRANSFUSIONNEL : URGENCE DU DÉPISTAGE ET DISCRET ÉCOULEMENT DES STOCKS

S'agissant du SIDA, les instances du réseau transfusionnel puis les ETS n'envisagent que deux aspects du problème : la mise en œuvre du dépistage sérologique, qui accroît la sécurité de la matière première mais sans la garantir totalement, et la mise en œuvre du chauffage pour les concentrés de facteurs de coagulation. En revanche, aucun réexamen d'ensemble des pratiques du RTF n'est effectué, tant au niveau des approvisionnements qu'au niveau de l'offre en produits sanguins. Le dépistage de l'anti-LAV, comme celui de l'HBsAg n'offrent qu'une sécurité partielle ; mais aucune réévaluation des risques résiduels des différents dérivés n'est menée, pas plus qu'une réflexion sur les inflexions à apporter aux pratiques des prescripteurs de transfusions sanguines.

À l'étranger, une entrée en vigueur progressive des mesures préventives

Le dépistage sérologique des dons du sang

Aux États-Unis, l'activisme des autorités en faveur du dépistage a suscité dès fin 1984 de nombreuses réserves de la part de membres des organismes transfusionnels. En particulier, la crainte d'une déstabilisation d'un équilibre transfusionnel perçu comme très précaire et des problèmes pratiques et éthiques que poseront l'information du donneur séropositif les condui-

sent à proposer l'établissement d'une période transitoire, pendant laquelle le dépistage sera possible mais non obligatoire.

De fait, l'autorisation des tests américains par la FDA ne s'accompagne pas, aux États-Unis, d'une obligation de mise en place du dépistage généralisé et systématique des dons du sang. La plupart des pays envisagent certes cette mesure, **mais très rares sont ceux qui la mettent immédiatement en œuvre**[29].

En Grande Bretagne, de nouvelles données montrent au cours du premier semestre que les donneurs bénévoles britanniques sont à l'origine de contaminations transfusionnelles. Les autorités décident de procéder à leur propre évaluation des tests disponibles, pour définir celui ou ceux qui seront utilisés, le dépistage devant être systématisé en automne ; une société nationale, Wellcome, est en compétition. C'est également au 1er octobre que la RFA fixe la date d'entrée en vigueur du dépistage[30].

Reflétant la diversité des approches des pays européens, **les experts du Conseil de l'Europe ne recommandant pas, fin mai, la généralisation du dépistage**, mais au contraire reconnaissant la légitimité d'une approche différenciée en fonction des situations nationales, et insistent sur les mesures à prendre préalablement et parallèlement à la mise en œuvre de ce dépistage. La mise en place des sites de dépistage alternatifs et la résolution des problèmes éthiques liés à l'information du donneur font partie des mesures recommandées aux pays qui décideront de mettre en œuvre le dépistage.

Aux États-Unis, les doutes sur la qualité des tests de dépistage ont suscité des recherches indépendantes ; les résultats, publiés à partir de juin, sont assez critiques, notamment ceux du test Abbott. Le test Abbott n'est d'ailleurs pas retenu par les autorités britanniques.

La production de concentrés chauffés

On l'a vu, le chauffage des concentrés de coagulation est loin d'être généralisé au début de 1985, tant chez les firmes de l'industrie privée que dans les systèmes de transfusion sanguine non commerciaux.

---

29 Seuls l'Australie, traumatisée par les cas de SIDA post-transfusionnels mortels survenus chez des nouveaux nés à l'automne 1984, et les Pays-Bas instaurent cette mesure dès mai 1985 (Krever, 1997).

30 Au Danemark, l'administration de la santé juge dans un mémo du 24 juin qu'il « *serait plus approprié* » d'investir dans l'information du grand public et dans des campagnes ciblées sur les personnes les plus exposées que sur le dépistage des dons du sang. Il recommande aussi que le chauffage soit prochainement rendu obligatoire. Ce rapport suscite le mécontentement du ministre, le financement des mesures proposées n'étant pas envisagé. C'est en septembre, à la suite de la révélation plusieurs cas de SIDA post-transfusionnels mortels, que le dépistage et le chauffage sont rendus obligatoires à compter du 1er octobre, les produits non chauffés devant être rappelés (Feldman & Bayer, 1999).

Les Pays-Bas commencent à produire des concentrés chauffés de facteur VIII en avril 1985, la Grande-Bretagne un mois plus tard.[31]

La sécurité des approvisionnements : priorité au dépistage sérologique

Le dépistage sérologique : une mesure nécessaire dont le financement demeure longtemps incertain

Chronologie (rappel des principales dates)

début 1985	Premiers dépistages de l'anti-LAV disponibles début 1985 - donneurs de sang des groupes contrôles des études du groupe de recherche français sur le SIDA : 1/300 et 1/ sur 100, soit 0,5‰ - donneurs de sang de Cochin : 10/2000 soit 5‰ Cas de SIDA post-transfusionnels : 5 cas, dont 2 hémophiles Dr Pinon aux médecins de Cochin : réduire voire éviter les transfusions
16 janvier	Circulaire aux ETS : l'application stricte de la circulaire de 1983 est nécessaire, la responsabilité des ETS pourrait être mise en cause.
8 février	Dépôt du dossier d'enregistrement du test Abbott au LNS
9 février	Le Dr Pinon propose à l'AP-HP un dépistage provisoire par immunofluorescence, pour *« éviter 7 contaminations par jour »* et produire des cryocongelés pour les hémophiles.
22 février	Le Monde annonce le début du dépistage systématique dans les ETS
2 mars	agrément du test Abbott par la FDA
7 mars	CCTS : la commission confie l'expertise du dossier SIDA et transfusion à la SNTS (Dr Habibi) Publication de deux cas de contamination chez des enfants thalassémiques à Necker
8 mars	Les résultats des dépistages de Cochin (6‰ de séropositifs) sont mentionnés dans la presse (Libération)
11 mars	Dr Habibi : chaque centre s'orientera en toute indépendance pour le choix du test
2 avril	Le sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS juge que le dépistage doit être effectué sur tous les donneurs de sang le plus rapidement possible et lance une étude comparative des performances des 3 tests disponibles.
9 avril	Dr Habibi : définir des techniques et une structure de référence totalement dégagée des pressions éventuelles qui pourraient s'exercer.
fin avril	Publi-reportage d'Abbott avec contributions des Prs Fournel et Ducos Le sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS demande que les tests soient enregistrés au plus tard avant le 15 mai Le Pr Fournel demande à utiliser le test Abbott pour « éviter la contamination inévitable d'un certain nombre de receveurs ». Le Pr Ducos réclame la prise en charge financière du dépistage.
22-24 mai	congrès de Bordeaux - 15 cas de contamination post-transfusionnelles, dont 3 SIDA (2 chez des nouveaux-nés)

[31] Au Danemark, aucun des trois producteurs nationaux ne dispose d'une technique de chauffage lorsque le nouveau président de l'association des hémophiles réclame en mars 1985 que le chauffage soit rendu obligatoire (Feldman & Bayer, 1999).

	- Cochin : 1,5‰ de séropositifs en collecte en poste fixe, 8,8‰ en collecte de rue depuis janvier.
fin mai	remise du rapport du groupe d'experts de la SNTS : le dépistage sur tous les dons doit intervenir le plus rapidement possible dans tous les ETS. AM Couroucé dans la revue de l'ADTS : 13 cas de SIDA post-transfusionnel, dont 3 hémophiles. 8 000 contaminations potentielles par an.
4 juin	remise du rapport du sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS (AM Couroucé) : les trois tests ont des performances équivalentes. Le taux de séropositivité est de 3,3‰ chez les donneurs de sang.
14 juin	AM Couroucé informe Diagnostics Pasteur que son test est, en l'état actuel, insuffisant
19 juin	annonce de l'instauration prochaine du dépistage par L. Fabius
20 juin	CCTS : les représentants du réseau réclament une prise en charge du financement du dépistage et une mise en œuvre au 1er juillet.
21 juin	enregistrement du test Pasteur par le LNS E. Hervé dans Quotidien du médecin : le dépistage commencera dans les ETS les plus exposé, sera généralisé à la fin de l'été. Pas de mesures financières générales
fin juin	courriers du Pr Ducos à G. Dufoix, H. Hervé et au Pr Roux, réclamant la prise en charge financière du dépistage et une mise en œuvre avant le 4 juillet télex du Dr Chassaigne au premier ministre réclamant la mise en œuvre immédiate de sa décision
1er juillet	Les ETS de la région parisienne mettent en œuvre le dépistage systématique des dons ; ils ont annoncé leur décision par courrier à Laurent Fabius le 29 juin.
23 juillet	arrêté fixant l'obligation de dépistage au 1er août enregistrement du test Abbott

La prise de conscience de l'urgence d'interrompre les contaminations transfusionnelles

Au début de l'année 1985, les premières recherches sur des contaminations transfusionnelles dans quelques centres de transfusion de l'Assistance Publique de Paris font apparaître que la rareté apparente, jusqu'à fin 1984, des SIDA cliniques consécutifs à une transfusion dissimulait une situation beaucoup plus inquiétante. Alors que la prévalence non négligeable de donneurs séropositifs dans les collectes de rue parisiennes se confirme, la recherche des receveurs de produits de donneurs séropositifs ou ayant ultérieurement développé un SIDA et deux cas de lymphadénopathies chez des thalassémiques séropositifs commencent à faire suspecter l'ampleur de la contamination transfusionnelle par les dérivés labiles français.

Ces données ont été transmises au Dr Brunet, qui les communique à la CCTS le 7 mars. Lors de cette réunion, le dossier du SIDA est abordé sous le seul angle du dépistage ; la commission se réunit alors que la FDA vient d'autoriser le test Abbott, et que le *Monde* a cru pouvoir annoncer sa prochaine généralisation. Si les représentants du ministère (Dr Brunet, Dr Netter) estiment nécessaire d'examiner différentes questions avant d'envisager la mise en œuvre d'un dépistage systématique, aucun représentant du RTF ne s'oppose à cette démarche qui impli-

que un délai dans la prise de décision, ni n'évoque la possibilité de prendre d'autres mesures de prévention, qu'il s'agisse des collectes, des produits ou des pratiques transfusionnelles.

La demande du ministère prend un peu la SNTS par surprise : jusqu'alors, cette dernière n'a pas mené de réflexion très approfondie sur le dépistage sérologique. Les premiers essais du test Pasteur sont en cours, notamment au CNTS, mais nulle étude des modalités et des conséquences de la mise en place d'un dépistage des dons du sang ne semble avoir été menée de façon institutionnelle. Le groupe de travail mis en place par CCTS en novembre s'est limité à la conception de nouveaux documents d'information des donneurs, diffusés début mars. Enfin, les cas de SIDA transfusionnels ne paraissent pas avoir fait l'objet d'une enquête nationale analogue à celle menée en 1983 par les Drs Habibi et Allain sur les hémophiles[32].

Tout au cours du printemps, les données inquiétantes sur la contamination transfusionnelle « ordinaire » s'accumulent, et le RTF prend de plus en plus conscience de l'ampleur et de la gravité du problème[33]. De nouveaux cas de SIDA post-transfusionnels sont identifiés ; et surtout, les recherches menées sur ces cas montrent qu'un seul donneur contaminant peut avoir contaminé de nombreux receveurs au cours du passé. Le caractère effectivement contagieux des dons séropositifs est dramatiquement illustré par le cas de deux nouveau-nés ayant très rapidement développé un SIDA. Dès avril, le sous-groupe « marqueurs viraux » du groupe de travail de la SNTS recommande que des mesures soient rapidement prises.

À cette prise de conscience interne s'ajoute la pression croissante exercée par la presse sur les responsables du RTF. Le SIDA fait désormais partie de l'actualité quotidienne. Si la presse a d'abord rendu compte de façon assez distanciée, voire compréhensive des réflexions en cours au sein des instances transfusionnelles, elle se montre de plus en plus incisive, en partie sous l'influence des promoteurs d'une mise en œuvre rapide du dépistage, les Drs Leibowitch et Pinon. Le risque est grand que des patients s'inquiètent des risques que pourrait comporter la transfusion, et s'étonnent de l'absence de mesure préventive autres que l'information du donneur, même actualisée.

La situation des ETS devient de plus en plus difficile. L'ampleur du risque de SIDA transfusionnel est désormais manifeste, et des tests sont désormais disponibles ; mais le ministère tarde à instaurer le dépistage obligatoire. Or, en 1978, la Cour d'appel de Lyon a condamné le CTS en considérant que *« les établissements de transfusion sont tenus à une diligence professionnelle qui ne saurait se limiter à l'exécution d'aucun règlement, si exhaustif soit-il, et*

---

32 Il est vrai que la recherche devrait porter sur près de 200 CTS, voire plusieurs milliers d'hôpitaux et de cliniques, à comparer avec les quelques dizaines de centres de traitement de l'hémophilie interrogés en 1983.

33 La préparation du congrès de Bordeaux est l'occasion pour la SNTS de centraliser des informations.

qu'il leur appartient notamment de prendre toutes les précautions que commandent la raison et l'état de la science pour éviter de distribuer du sang contaminé susceptible de transmettre au receveur l'affection virale, microbienne ou parasitaire dont le donneur est atteint ». Dans ces conditions, **les CTS sont désormais tenus de mettre en œuvre le dépistage, fut-ce, en cas de carence des autorités publiques, de leur propre initiative et à leurs frais.**

Un double enjeu : obtenir la prise en charge financière du dépistage sans se voir imposer le test Pasteur

Mais au printemps, les responsables du RTF ne peuvent que constater que les pouvoirs publics ne sont guère pressés de rendre le dépistage systématique et obligatoire, décision qui seule entraînerait à coup sûr la prise en charge de son coût par une augmentation des tarifs de cession.

La seule référence relativement récente en matière de dépistage est celui de l'HBsAg, mis en place en 1971 : il a été rendu obligatoire et prise en charge par l'assurance maladie, via une augmentation du prix de cession des dérivés sanguins[34]. En revanche, tout dépistage non obligatoire, mis en place par tel ou tel CTS au nom de sa conception propre du risque d'infection post-transfusionnelle, doit être financé sur ses fonds propres. C'est le cas du CTS du Pr Ducos, qui effectue des dépistages de l'anti-HBc et des ALT depuis plusieurs années.

Dans ces conditions, l'enjeu pour le RTF est moins l'enregistrement rapide des tests par le LNS et l'instauration du dépistage que la mise en place de son financement par l'intermédiaire des prix de cession. C'est d'ailleurs à ce propos que le Pr Ducos effectue sa première intervention auprès du ministère, fin avril. Or, **plus les atermoiements du ministère se prolongent, plus l'incertitude des ETS sur les conséquences financières de la mise en place du dépistage s'accroît.**

Les débats en cours au sein de l'administration sont largement rapportés par la presse, et certains membres du RTF, en contact régulier avec le LNS ou le secrétariat d'État à la santé, en sont naturellement informés. Le dépistage n'est pas perçu comme une priorité de santé publique, notamment parce que le SIDA post-transfusionnel ne représente qu'une faible part des cas de SIDA, et que cette proportion n'augmente pas. D'autre part, le lobbying intensif de Diagnostic Pasteurs vise clairement à favoriser d'une façon ou d'une autre, le test national. L'intervention de ce producteur de test ajoute de nouvelles incertitudes pour le RTF.

La stratégie de DP est claire : obtenir en France une part de marché et des tarifs suffisants pour lui permettre de financer la conquête des marchés étrangers. Or, DP est un nouvel en-

---

34 La CCTS et le réseau avaient du faire pression sur le ministère pour accélérer le processus d'augmentation des tarifs de cession, le Dr Ropartz agitant la menace de poursuites par les patients contaminés.

trant sur le marché des produits de diagnostic, où Abbott occupe une position solide, grâce notamment au dépistage de l'HBsAg. Le seul jeu de la concurrence risque fort de ne pas lui garantir une base nationale suffisante, d'où la nécessité que l'État intervienne pour contraindre d'une façon ou d'une autre les CTS à choisir le test Pasteur, mais selon un rythme compatible avec ses capacités de production. Pour rendre plus présentable sa stratégie de dumping et les moyens coercitifs qu'elle implique, DP met en avant la supériorité technique de son test Elavia[35]. Une partie de la presse, et notamment, au Monde, le Dr Escoffier Lambiotte, prête une oreille attentive et très bienveillante à sa communication.

Au nom du soutien au champion national, les ETS risquent ainsi de se voir imposer par l'État le test Pasteur, plus complexe à mettre en œuvre que ses concurrents et nécessitant des équipements différents de ceux qu'utilisent déjà les ETS pour le dépistage de l'hépatite B. Indépendamment du prix du test, qui sera sans doute prise en charge par les prix de cession si le dépistage est généralisé, le test Elavia entraînera des surcoûts indirects, moins facilement chiffrables, probablement différents d'un centre à l'autre, que le ministère risque fort de ne pas prendre en compte en ces temps de restriction budgétaire.

La menace est importante, et heurte une valeur centrale du paradigme du RTF : l'autonomie de gestion des responsables d'ETS. Elle risque aussi de remettre en cause le monopole de l'expertise scientifique sur les problèmes transfusionnels que la SNTS a reconquis au début des années 1980. Enfin, les risques financiers qu'elle comporte ne sont pas négligeables.

Lorsque le groupe de travail de la SNTS animé par le Dr Habibi lance une étude comparative des kits de dépistage disponibles, le RTF a pour objectif de disposer d'une analyse objective des avantages et des inconvénients de chaque test, menée dans les conditions réelles d'un dépistage de routine et surtout indépendante de la communication intensive que mène Pasteur pour affirmer la supériorité d'Elavia[36]. Comme l'indiquent immédiatement les membres du sous-groupe qui s'en charge, l'étude n'est certes pas nécessaire pour décider de rendre le dépistage obligatoire ; elle l'est en revanche pour **permettre au RTF de ne pas se faire imposer par les pouvoirs publics le test Pasteur sous prétexte de ses meilleures performances.** La constitution d'un panel de sérums de référence fournit l'outil objectif d'évaluation de la performance des dépistages.

---

35 double test supposé réduire le nombre de faux positifs, argument auquel tout centre de transfusion est particulièrement sensible, puisque cela réduit la perte inutile de dons et, dans le cas du SIDA, peut rendre inutile un test de confirmation coûteux.

36 Le Dr Habibi exprime a plusieurs reprises son souci de travailler *« à l'abri des pressions étrangères à la sagesse scientifique »*.

L'étude comparative montre d'ailleurs que les affirmations de Diagnostics Pasteur, largement diffusées dans les cabinets ministériels, sont très excessives : **sa technique de double test n'est pas plus efficace que ses concurrents américains.** Le sous-groupe « marqueurs viraux » conclut donc officiellement à l'équivalence des 3 kits de dépistage. Surtout, la qualité des différents lots d'Elavia s'avère très hétérogène, ce dont se plaint vivement AM Couroucé. Ses réserves ne paraissent cependant pas avoir été transmises à la DGS. Parmi les raisons de cette discrétion, on peut penser que joue principalement la crainte, pour la virologiste du CNTS de plus en plus convaincue de l'urgence du dépistage, de voir la révélation des insuffisances de Pasteur provoquer un nouveau retard dans la décision[37].

L'attente d'un engagement officiel de l'État

Pour les ETS, les incertitudes autour du dépistage et de la place qu'occupera le test Diagnostics Pasteur sont nombreuses :

- le dépistage sera-t-il pris en charge par les prix de cession ? Pour l'être, il doit être généralisé à l'ensemble des ETS. Or, l'incidence du SIDA varie nettement suivant les régions, ce qui pourrait inciter le ministère ne pas le généraliser immédiatement et à programmer une montée en puissance progressive, ce qui permettrait facilement d'imposer le test Pasteur.
- le test Pasteur disposera-t-il d'un monopole de droit (en étant le seul enregistré, ou le seul pris en charge) ou de fait (les centres étant financièrement dissuadés d'utiliser un autre test) ?

Les manœuvres en cours autour de l'autorisation des tests, largement rapportées par la presse, les inconnues qui persistent sur la prise en charge du coût financier du dépistage constituent autant de menaces pour la trésorerie et le résultat des ETS. **Au printemps 1985, décider de mettre en œuvre de façon anticipée le dépistage reviendrait à utiliser le test Abbott, et comporterait, pour un ETS, de réels risques économiques.**

L'attention de plus en plus soutenue portée par les média au SIDA et au risque transfusionnel constitue un risque supplémentaire, de nature politique : un centre qui se déciderait à effectuer ce dépistage risquerait fort de susciter des réactions difficilement contrôlables qui pourraient grandement embarrasser les pouvoirs publics et le réseau transfusionnel dans son ensemble[38]. De ce point de vue, la situation est très différente de celle de l'hépatite non-A non-B. Maladie largement sous-estimée, ignorée du grand public, son dépistage « clandestin » dans quelques

---

37 La situation du CNTS à l'égard des produits DP est d'ailleurs assez paradoxale : le CNTS a collaboré avec DP pour la diffusion de son test de dépistage de l'hépatite B Monolisa, issu du génie génétique et DP va proposer aux CTS une offre groupée pour le dépistage de l'anti-LAV et de l'HBsAg.

38 La réaction de la direction de l'AP-HP à une demande du Pr Fournel d'utiliser le test Abbott est significative.

ETS n'est guère susceptible de provoquer une quelconque interrogation sur le risque de transmission transfusionnelle.

De façon paradoxale, la menace importante que les manœuvres ministérielles en cours autour du test DP représentent pour une valeur cardinale du paradigme transfusionnel, l'indépendance des responsables d'ETS, ainsi que pour leur situation financière conduit bon nombre d'entre eux à adopter une attitude attentiste, très légaliste, opposée à une valeur pourtant nettement revendiquée par le réseau : la réactivité et l'esprit d'initiative, qui sont la justification de l'autonomie exigée des pouvoirs publics.

Parmi les spécificités les plus fortement mises en avant par les responsables d'ETS lorsqu'une réforme de structure menace leur indépendance figurent en effet la souplesse et la réactivité que leur donne leur autonomie budgétaire, ainsi que la méfiance devant toute réglementation générale qui ne permettrait pas à chacun d'adapter son action aux spécificités de sa situation propre[39]. Leur indépendance d'esprit et l'idée qu'ils se font de leurs responsabilités les ont parfois amenés à ne pas respecter la réglementation, ou à anticiper son évolution.

Du strict point de vue juridique, l'« enregistrement » des tests par le LNS n'est qu'une formalité purement administrative de dépôt d'un dossier. Utiliser un test « non enregistré » ne représente qu'une faute très vénielle, qui ne peut pas effrayer des responsables d'ETS n'ayant pas reculé devant des entorses plus importantes[40]. Ce n'est certainement pas la qualité du contrôle technique qu'effectuerait le LNS sur les tests qui conduit les ETS à attendre son intervention : le LNS se borne à une vérification documentaire. De plus, le RTF a toujours tenu en piètre estime les compétences techniques du LNS, chargé du contrôle de qualité des dérivés sanguins. Nombre d'ETS continuent à s'abstenir de lui envoyer les protocoles de fabrications des dérivés sanguins, obligation que leur impose un décret de 1980[41].

En dépit de cette tradition, et de la promotion effectuée auprès d'eux par Abbott, très rares sont les ETS à avoir testé systématiquement leurs dons avant l'annonce de L.Fabius[42].

L'annonce du premier ministre le 19 juin ne réduit pas toutes les incertitudes du RTF, *au contraire* : chacun note qu'aucune décision n'est prise s'agissant des modalités financières de

---

39 Dans les années 1970, le Pr Goudemand avait ainsi mentionné la mise en œuvre du dépistage anticipé de l'antigène Australia comme exemple de réactivité du réseau transfusionnel.

40 Ainsi, certains, nonobstant le monopole légal du RTF sur ces produits, achètent leurs réactifs de groupage sanguin à des producteurs privés.

41 La DGS a envoyé plusieurs rappels à l'ordre en 1982.

42 Une analyse des décisions prises par les ETS en ce domaine a été menée par des experts commis par le juge Bertella-Geoffroy, mais les résultats détaillés n'en sont pas accessibles. 6 ETS de province (sur un échantillon de 134) auraient appliqué le dépistage systématique avant le 1er juillet, date à laquelle la totalité des ETS parisiens le mettent en œuvre, certains l'ayant cependant commencé dès juin. (OBJ, 1999 p. 151)

ce dépistage, et les éléments qui filtrent du ministère ne sont pas faits pour rassurer les ETS.

Au lieu d'une augmentation indifférenciée des tarifs de cession, moyen adopté en 1971 et naturellement recommandé par le rapport Habibi, on envisage, d'après la presse, de laisser les centres excédentaires supporter seuls le coût du dépistage, ce qui est bien dans l'air du temps, le rapport Ruffié ayant relancé l'idée d'une péréquation nationale. Quant aux manœuvres en cours pour réserver une part du marché à Pasteur, certaines prévoient de ne rembourser que le test Pasteur... Dans ces conditions, tout responsable d'ETS non excédentaire ne peut que mettre en balance les avantages et les risques financiers de la mise en place anticipée du dépistage, particulièrement avec les tests Abbott.

Cependant, l'inquiétude manifeste de plusieurs membres du réseau, et notamment d'AM Couroucé, qui insiste dans la Gazette sur l'ampleur des contaminations déjà acquises et la gravité de la contamination pour les nouveau-nés, conduit les ETS de la région parisienne, très exposés, et environ un tiers de ceux de province à mettre en place le dépistage à partir de début juillet, sans attendre les arrêtés, alors que les responsables du réseau continuent à réclamer sa généralisation et sa prise en charge financière[43].

La sélection clinique des donneurs et les collectes à risque : deux notions qui demeurent étrangères au réseau

L'enjeu que représente le dépistage sérologique des prélèvements, aussi bien pour les pouvoirs publics que pour les ETS, conduit à négliger d'autres mesures qui, en attendant la généralisation de ce dépistage puis en complément de ce dernier, pourraient concourir à la diminution du risque de SIDA post-transfusionnel

Chronologie (rappel des principales dates)

début 1985	Premiers dépistages disponibles début 1985 – donneurs de sang de Cochin : 10/2000 soit 5‰
fin février	Cochin : donneurs de sang séropositifs jusqu'en janvier 1985 : 18/3017 soit 6‰. (5,4‰ en poste fixe, 6,5‰ en collecte de rue)
début mars	la presse signale les résultats de Cochin, dont certains *« obtenus dans un lieu à haut risque, à proximité de Beaubourg »*.
25 avril	Pr Fournel demande à l'AP-HP à utiliser le test Abbott, *« son secteur de collecte étant particulièrement exposé »* pour *« éviter la contamination inévitable d'un certain nombre de receveurs »*.

---

43 Selon OBJ (1999, p. 151) 41 ETS de province instaurent un dépistage systématique de leurs dons entre le 1er et le 15 juillet. Une bonne partie emploie le test Abbott, qui ne sera enregistré que le 23 juillet. 51 ont attendu le 1er août pour le faire, 24 l'ont fait entre le 15 et le 31 juillet. Selon les auditions de la commission d'enquête de l'Assemblée nationale, Nancy l'a mis en œuvre le 1er juillet, Lille le 15 juillet (Le Déaut, 1993)

22-24 mai	congrès de Bordeaux : - Cochin : 1,5‰ de séropositifs en collecte en poste fixe, 8,8‰ en collecte de rue depuis janvier 1985 (après information du donneur) - CTS Toulouse : 5,4% dans un échantillon de prisonniers
fin mai	remise du rapport du groupe d'experts de la SNTS : la sélection des donneurs en complément du dépistage demeure nécessaire en raison des limites du test sérologique.
28 mai	Fresnes : collecte du CTS de Créteil
4 juin	remise du rapport du sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS. Le taux de séropositivité est de 5,4% dans l'échantillon de 37 prisonniers, contre 0,33% chez les donneurs de sang
mai-juin	CTS Versailles : - dépistage rétrospectif sur des sérums de prisonniers de Bois d'Arcy collectés en août 1983 : 20% de séropositifs - dépistage sur les nouveaux entrants de Bois d'Arcy : 16% de séropositifs CTS Créteil : un don de Fresnes est impliqué dans un SIDA post-transfusionnel
20 juin	CCTS : communication du Dr Brunet et du Dr Saint-Paul sur les collectes en prisons. Brunet : pas raisonnable ; les centres doivent s'entourer des plus grandes précautions et faire passer une véritable visite médicale.
début juillet	CTS Créteil : préparation de la collecte du 12 juillet à Fresnes (interrogatoire médical, anti-LAV, anti-HBc)
4 juillet	Lettre SNTS-ADTS. Collectes en prison : *« prendre des précautions, souhaitable d'éviter dans la mesure du possible »*
12 juillet	Fresnes : 54% des candidats au don appartiennent à un groupe à risque, ils dissimulent leur appartenance ; tous les séropositifs n'appartiennent pas à un groupe à risques
fin juillet	lancement enquête Habibi sur les pratiques à l'étranger en matière de don du sang dans les prisons
2 août	Dr Duédari à la DGS et au cabinet du premier ministre : rapport sur la collecte du 12 juillet.
été	collectes en prison à Rennes, Evry, Pontoise. Arrêt à Nantes, à Rouen (au regard des résultats du dépistage).
fin août	affaire de Bordeaux Gradignan
septembre	revue ADTS : séroprévalence de 5‰ à 10‰ dans certains *« quartiers chauds »* parisiens
2 octobre	circulaire d'application : la sélection des donneurs demeure nécessaire, mais le risque minime de « faux négatifs » justifie la poursuite de l'emploi des produits non inactivables.
29 octobre	bureau de la SNTS : recommande d'éviter la collecte en milieu à risque, et propose des précautions pour les ETS qui les maintiennent pour des raisons locales
7 novembre	CCTS : débat Ducos & Habibi vs Brunet et Garretta. La SNTS recommandera avec insistance d'éviter les collectes en milieu carcéral.
28 novembre	Lettre SNTS-ADTS : *« La SNTS déconseille très fermement aux ETS les collectes en milieu pénitentiaire comme dans tout lieu ou collectivité à risque »*
4 décembre	CTS de Lille : abandon des collectes en prison

La difficulté à conceptualiser et à quitter les lieux de collecte à risque

La seconde enquête de Cochin fait apparaître une prévalence de l'anti-LAV très élevée (0,88%) dans les collectes de rue, près de 6 fois supérieure à celle des collectes dans les locaux du CTS. La raison en est de notoriété publique : dès mars un journaliste du Quotidien du médecin explique que certaines collectes de Cochin s'effectuent « *dans un lieu à haut risque, à proximité de Beaubourg* ». D'autre part, l'étude de la SNTS sur les kits de dépistage fait apparaître une séropositivité élevée chez les prisonniers testés (5,4%), 16 fois plus élevée que chez 5 980 donneurs provinciaux. À la prison de Bois d'Arcy, le Dr Luc Noël, du CTS de Versailles est en train de constater que de 16% à 20% des détenus sont séropositifs.

Dans le passé, l'observation d'une prévalence très supérieure des marqueurs de l'hépatite dans les prisons n'a pas conduit, à de rarissimes exceptions près, les ETS à abandonner les collectes en prison, même lorsque les limites du dépistage de l'HBsAg ont été confirmées. De même, les résultats sur les marqueurs d'un virus associé au SIDA ne conduisent pas abandonner les collectes dans les « quartiers chauds » ou dans les prisons. En fait, **le problème de la qualité des collectes et de l'abandon des lieux de collecte à risque n'est pas pris en compte, tant par les experts réunis par le Dr Habibi que par la plupart des responsables du réseau.**

C'est d'autant plus frappant que les Drs Fournel, Pinon et Noël font partie de la commission Habibi. Il est vrai que pour les centres de l'AP-HP, les collectes à risque représentent une part de plus en plus importante de l'approvisionnement, et participent à l'autosuffisance de l'AP-HP en dérivés sanguins. Si le Dr Pinon propose en février la mise en place d'un test de dépistage provisoire à l'Assistance Publique, si le Dr Fournel réclame fin avril le droit d'utiliser les tests Abbott (en insistant d'ailleurs sur le risque que représentent ses prélèvements aux Halles et à Beaubourg), ni l'un ni l'autre ne réduisent leurs collectes de rue[44]. Quant aux prélèvements en prison, ils représentent plus de 4% de la collecte d'Évry et de Créteil.

Lorsque les collectes en prison sont finalement évoquées à la CCTS, c'est sur une intervention du Dr Brunet, informé de ce problème par le ministère de la justice ; mais **aucune décision d'interdiction n'est recommandée par les responsables du RTF**[45].

---

44 en 1984, les collectes de rue du CTS du Dr Fournel ont été multipliées par plus de 3, et elles augmenteront de 27% en 1985, année où elles représentent 72% de sa collecte. Pour l'ensemble de l'Assistance Publique, elles augmentent de près de 10% en 1985, et constituent 47% des approvisionnements (IGAS-IGSJ, 1992).

45 En juin, les plus éminents d'entre eux effectuent d'ailleurs des collectes en prison : Pr Ducos (président de la CCTS et de la SNTS), Pr Goudemand (membre de la CCTS, vice-président de la SNTS, directeur du second centre de fractionnement français), Pr Streiff (membre de la CCTS, vice-président de la SNTS, directeur de centre de fractionnement), Dr Genetet (membre de la CCTS, conseiller de la SNTS), Dr Chassaigne (membre de la CCTS, président de l'ADTS)

Au début de l'été, période traditionnellement plus difficile pour les collectes, les ETS ne peuvent qu'envisager sans enthousiasme toute diminution du potentiel de collecte, d'autant plus que le dépistage va permettre de déceler les donneurs dangereux de façon fiable. Quant à la diminution de rendement liée au chauffage des concentrés, elle va accroître les besoins en matière première. Début juillet, alors que la date d'entrée en vigueur du dépistage n'est pas encore connue, la recommandation publiée par la SNTS et l'ADTS à propos des prélèvements en prison est ambiguë, recommandant « *les plus grandes précautions* » (sans préciser lesquelles) tout en jugeant « *souhaitable de les éviter dans la mesure du possible* ».

Les inquiétudes du Dr Duédari, qui interrompt ses prélèvements à Fleury-Mérogis au regard des résultats du dépistage effectué début juillet et alerte les autorités et ses collègues parisiens (dont le Dr Habibi), ne sont guère partagées : ses collègues et les responsables du RTF poursuivent leurs collectes.

Lorsque le bureau de SNTS réexamine le problème à l'automne après l'enquête internationale du Dr Habibi, il précise les précautions à prendre, et les étend à toute collecte en milieu ou en lieu à risque ; c'est d'ailleurs la première fois que la notion de « lieu à risque » émerge. Mais la position du RTF demeure inchangée : **la SNTS laisse aux directeurs d'ETS la latitude de procéder à des collectes à risque en fonction des nécessités et des conditions locales**[46]. Les précautions à prendre d'ailleurs assez paradoxales : à Fresnes, l'analyse de la collecte de juillet à déjà montré l'inefficacité de la sélection renforcée des donneurs (dossiers et entretien médical approfondi) que recommande la SNTS ; à Cochin, le taux de séropositifs a augmenté *après* une application plus stricte des mesures de sélection des donneurs. Quant aux dépistages des ALT et de l'anti-HBc, ils ne font pas l'objet d'un consensus sur leur utilité pour prévenir les hépatites. Enfin, depuis toujours, le réseau a été incapable de procéder à une sélection des donneurs satisfaisante, l'enquête du Dr Saleun de 1984 en étant la preuve la plus récente.

La position de la SNTS sur les prélèvements en milieu à risque est une manifestation d'un élément fondamental du paradigme du RTF : la préservation de l'autonomie du directeur d'ETS. En découle un enjeu fondamental : **éviter toute mesure générale et uniforme qui ne respecterait pas la spécificité de l'environnement et des pratiques de chaque ETS.** S'agissant des collectes en prison, la population carcérale, et les risques qu'elle présente, ne

---

46 À la CCTS du 7 novembre, le Dr Garretta est le seul membre du RTF à s'opposer à la position de la SNTS, en soulignant son illogisme. Le Dr Saint-Paul, qui a abandonné les collectes en prison dès 1983 et a procédé aux dépistages des nouveaux entrants à Bois d'Arcy, n'intervient pas dans la discussion. La position du Dr Habibi est délicate : les principaux responsables de la société scientifique dont il est le porte-parole sont de facto favorables à la poursuite des collectes. Quelle que soit son opinion sur le sujet, il lui est difficile de s'y opposer publiquement, devant les représentants de l'administration.

sont pas homogènes ; quant aux pratiques, certains centres peuvent procéder à une sélection de bonne qualité ou recourir à des tests sérologiques complémentaires, comme à Toulouse. Il serait donc injuste d'imposer une interdiction générale qui pourrait certes améliorer la sécurité des dérivés sanguins dans certains centres, mais réduirait la marge de manœuvre des autres ETS convaincus de prendre toutes les précautions nécessaires. **Personne n'est prêt à abandonner son autonomie et ce qu'elle permet d'obtenir pour améliorer la situation d'ensemble.**

La non prise en compte du risque que représentent les faux négatifs

S'agissant de la sécurité des prélèvements, on retrouve à propos du SIDA des problèmes très proches de ceux rencontrés par le RTF pour l'hépatite. Le dépistage sérologique représente certes une protection accrue, mais il ne constitue qu'une protection imparfaite. Les données scientifiques permettent de savoir que cette protection est imparfaite : le dépistage ne détecte qu'un anticorps dirigé contre le virus, qui n'apparaît qu'un certain temps après le contact avec le virus. En revanche, on ignore à quel point elle est imparfaite : le délai d'apparition de l'anticorps est assez mal connu (2 mois pour AM Couroucé), on ne sait pas quel est le taux de séroconversions récentes chez les donneurs (notamment les nouveaux donneurs, fréquents en collecte de rue) et on ne sait pas combien de porteurs du virus peuvent ne pas présenter d'anticorps.

Face à ces faiblesses du dépistage sérologique, la seule protection complémentaire est la sélection des donneurs. Son efficacité théorique repose sur deux facteurs : l'information préalable du donneur et son interrogatoire « serré » lors de la collecte, mais aussi sur sa bonne foi : en l'absence de manifestations visibles et objectives d'une appartenance à un groupe à risque, le médecin ne dispose d'aucun moyen de mettre en doute les déclarations du donneur. Certains toxicomanes présentent sans doute des traces d'injections suspectes, mais le médecin ne peut examiner son corps entier. En revanche, aucun stigmate particulier ne permet d'identifier un homosexuel, un bisexuel ou un adepte du vagabondage sexuel, ni une personne ayant fréquenté une zone d'endémie de la maladie. Quant aux ressortissants d'Afrique ou des Caraïbes, la notion de « groupe à risque » est d'utilisation délicate.

La pertinence même de cette notion peut être remise en cause, puisque l'enquête Cochin a montré **que l'on trouve des séropositifs en dehors des groupes à risque** : cela justifie la nécessité d'ajouter le dépistage à la sélection des donneurs, mais cela rend aussi ***« décevants »*** **les efforts faits pour sélectionner les donneurs et rechercher leur appartenance aux groupes à risque.**

Les ETS sont placés devant un dilemme difficile : ils ont besoin de sang, on leur demande de sélectionner et d'exclure des donneurs sans qu'ils disposent de moyens opérationnels pour les identifier. À quoi bon chercher à dépister les donneurs à risque et supporter les difficultés et les risques alors que l'on sait qu'on laissera passer des dons « risqués » ?

De façon générale, l'opinion du RTF sur le **risque lié à la phase présérologique après contamination par le LAV ou à l'existence de « faux négatifs »** paraît assez contradictoire. Ce risque est jugé en avril/mai assez important pour nécessiter le chauffage des concentrés de coagulation[47] et la poursuite de la sélection clinique des donneurs, mais suffisamment faible en octobre pour autoriser la poursuite des collectes en milieu à risque[48]...

On retrouve ici la faible attention portée au risque « résiduel » de transmission de l'hépatite post-transfusionnelle après la mise en œuvre du dépistage de l'HBsAg, ainsi que la plasticité des données scientifiques au service des stratégies des acteurs. Le chauffage est une mesure de prévention qui ne concerne que les centres de fractionnement, dont le coût est identifiable et peut être pris en charge par une augmentation des prix de cession. La sélection clinique des donneurs est coûteuse en temps, difficile à mettre en œuvre et sa pertinence pratique peut paraître invalidée par les résultats des dépistages. Quant à l'interruption des prélèvements dans les milieux à risque, elle diminue l'approvisionnement, parfois de façon sensible[49] de chaque centre qui y procède, et l'obligera à des efforts pour compenser cette perte. Dans les deux cas, les coûts sont difficilement individualisables et ne seront en aucune façon répercutables sur les prix de cession.

Le risque de sélection adverse

Un autre point ignoré par le RTF est la mise en place de lieux de dépistages alternatifs, qui permettront aux personnes appartenant aux groupes à risque désireuses de connaître leur état sérologique de bénéficier d'une recherche d'anticorps. De telles personnes dissimuleront leur situation « à risque » lors de l'interrogatoire médical pour bénéficier en toute discrétion d'un dépistage. En l'absence d'une fiabilité à 100% du test sérologique, le risque d'une contamination de l'approvisionnement en sang existe. Alors qu'aux États-Unis le sujet est abordé avec insistance dès le début de l'année, le rapport des experts de la SNTS le passe très largement

---

47 C'est la seule raison qui justifie le chauffage après la généralisation du dépistage.

48 Or, au regard des conditions de promiscuité dans les prisons, favorisant les relations sexuelles homosexuelles, la probabilité que des détenus aient récemment séroconverti au moment du don et ne présentent pas d'anticorps est loin d'être négligeable.

49 C'est très net pour les collectes de rues de l'AP-HP. Quant aux collectes en prisons, l'IGAS-IGSJ (1992) juge qu'ils représentent une faible part des ressources des ETS (entre 0,5% et 4,4% pour les 15 qui ont le plus collecté). Ce jugement ne tient pas compte des perceptions des acteurs. On se souvient que dans les discussions relatives aux dépistages des ALT et de l'anti-HBc, des taux d'exclusion de 2 à 4% sont jugés excessifs, surtout pour des dépistages indirects qui conduisent à perdre des dons en fait non dangereux.

sous silence[50], et on ne trouve trace d'aucune intervention d'un responsable du RTF à ce propos[51]. Une inscription du dépistage à la nomenclature des actes biologiques permettrait à tout laboratoire d'analyses médicales de le pratiquer. Seul le Pr Goudemand réclamera l'inscription du test à la nomenclature, pour des raisons financières : la transfusion ne peut continuer à faire ce test gratuitement.

Quelques correspondances dans la presse scientifique montrent que ce risque de « sélection adverse » n'est pas nul, aux États-Unis comme en Grande Bretagne. Les résultats de l'enquête menée à Cochin pouvaient d'ailleurs laisser penser qu'il existe en France : dans les collectes de rue, **la prévalence de l'anti-LAV n'a pas diminué mais *augmenté* après une application plus stricte des mesures de sélection des donneurs *et l'annonce prématurée, par Le Monde, de la généralisation du dépistage par le CNTS.*** Dès l'automne 1985, l'analyse des premières statistiques tient pour acquise l'augmentation des dons effectués par des personnes à risque, sans que les auteurs en tirent la moindre conclusion sur des décisions à prendre.

S'ils ne réclament pas la mise en place de lieux de dépistage alternatifs pour les personnes à risque, les ETS souhaitent en revanche être intégrés au dispositif de suivi des personnes séropositives recommandé par les différents experts[52]. Cela correspond à deux des revendications traditionnelles du réseau : la reconnaissance de leur compétence en matière clinique, et l'extension de leurs activités de laboratoire. Le SIDA constitue à cet égard une opportunité non négligeable ; mais la DGS ne tarde pas à contrer cette manœuvre, au grand dam du Pr Goudemand.

Les produits chauffés : une période transitoire collectivement acceptée en connaissance de cause

Chronologie (rappel des principales dates)

19 déc. 1984	groupe d'experts cliniciens : pas de séroconversion après utilisation de l'Hémophil T. Le Dr Allain y participe.
16 janvier	Le Dr Allain informe le Dr Garretta et le Pr Ruffié des résultats de l'étude MIR (47% de séropositifs) et leur demande de ne pas retarder la signature de l'accord de chauffage avec Immuno au risque de devoir importer sous la pression
24 janvier	CNTS : Réunion sur les importations de dérivés sanguins au ministère ; elles sont trop coûteuses
25 janvier	Le CTS de Lille demande à L. Montagnier de valider son procédé de chauffage

---

50 Il juge possible qu'une personne à risque soit dépistée dans un ETS sans qu'elle donne son sang.

51 Au contraire, lorsque le Dr Broyelle aborde ce sujet à la CCTS du 20 juin, le Pr Ducos ramène le débat à la prise en charge financière du test de dépistage. Par ailleurs, il juge irréaliste l'inscription du test à la nomenclature.

52 Cette revendication, assez discrète dans le rapport de la SNTS, est plus nettement exprimée dans le rapport des experts de juillet, ainsi qu'à la CCTS de novembre.

30 janvier	Le Dr Garretta informe la DGS (Mme Pierre) de la signature de l'accord avec Immuno, et de la disponibilité des produits chauffés d'ici fin 1985
2 février	publication de l'étude clinique Hémophil T
7 mars	CCTS : la commission confie l'expertise du dossier SIDA et transfusion à la SNTS (Dr Habibi)
avril	publication de l'étude franco-belge : 59% des hémophiles de Necker sont séropositifs Nancy : 20% d'hémophiles séropositifs Toulouse : 61% d'hémophiles séropositifs
5 avril	Le sous groupe « inactivation virale » du groupe d'experts de la SNTS (Dr Allain) considère que les pools de plus de 500 donneurs sont statistiquement contaminés. Les essais cliniques sur les produits chauffés français seront menés d'ici juin (avec un groupe témoin traité avec des produits non chauffés). Y participent des membres des CTS de Lille, Lyon, Nancy, Strasbourg.
12 avril	rencontre entre le Dr Garretta et A. Leroux (AFH) sur le planning de production des concentrés chauffés
7 mai	Le CNTS décide de basculer totalement la production et la distribution, ce qui nécessitera d'écouler le stock de produits *« contaminants ».*
9 mai	Le Dr Garretta informe la DGS (Mme Pierre) de la contamination des hémophiles (50%) et du plan d'urgence destiné à distribuer des concentrés chauffés en juillet et réclame une augmentation des prix de cession
10 mai	réunion du bureau de l'AFH (Dr Allain)
14 mai	réunion du groupe d'experts de la SNTS. Le cas de la contamination statistique des produits n'est pas examiné dans le pré-rapport.
22-24 mai	Congrès de Bordeaux étude hémophiles Cochin : 60% de séropositifs
fin mai	remise du rapport du groupe d'experts de la SNTS : le chauffage est indispensable, le cas des stocks de produits statistiquement contaminés est renvoyé à une décision des pouvoirs publics ; des produits préparés à partir de dons séronégatifs ou des produits chauffés importés doivent être mis à disposition des hémophiles, notamment les séronégatifs
29 mai	CNTS : *« tous nos lots sont contaminés »* ; les autorités de tutelle doivent prendre leurs responsabilités L. Montagnier valide le procédé de chauffage de Lille
1-2 juin	Assemblée générale de l'AFH. La « motion du 10 mai » est adoptée à l'unanimité. Y participent les Prs Goudemand, Soulier et Streiff, et les Drs Allain, Chataing et Cazenave.
3 juin	Le Dr Garretta informe le LNS (Dr Netter) de sa décision de ne pas rappeler les produits statistiquement contaminés
13 juin	Le CTS de Lille propose sa technique de chauffage aux autres centres de fractionnement
19 juin	CNH : une période intermédiaire de quelques semaines est acceptable, les hémophiles séronégatifs doivent bénéficier de produits chauffés français ou importés, le prix de cession doit être augmenté de 20%. Y participent le Dr Garretta, le Pr Goudemand, le Pr Ducos, le Dr Chassaigne. Enregistrement du protocole de fabrication des concentrés chauffés du CTS de Lille par le LNS
20 juin	CCTS. Dr Garretta : le CNH accepte une période de transition ; la possibilité de ne pas avoir de lors contaminés est très faible ; les hémophiles séronégatifs doivent être traités avec des produits chauffés. Y participent le Pr Goudemand, le Pr Ducos, le Dr Chassaigne.

23 juin	Le Monde publie une synthèse du rapport des experts de la SNTS et indique de 90% des hémophiles sont séropositifs
26 juin	CNTS, note du Dr Garretta : *« La distribution des produits non chauffés reste la procédure normale tant qu'ils sont en stock »*, sauf pour les hémophiles séropositifs, pour lesquels la facturation sera mise en attente
28 juin	Enregistrement provisoire du protocole de fabrication des concentrés chauffés du CNTS par le LNS
3 juillet	CTS Tours (Dr Chassaigne) : *« les produits chauffés doivent être réservés aux hémophiles séronégatifs »* CNTS, Dr Habibi : Pour les séropositifs, les concentrés non chauffés doivent être utilisés jusqu'à épuisement des stocks
4 juillet	Lettre SNTS-ADTS : *« En l'attente de l'épuisement des stocks, les nouveaux hémophiles et les hémophiles séronégatifs seront transfusés soit en cryoprécipités issus de donneurs séronégatifs, soit en produits chauffés »* ; le rapport du groupe d'experts de la SNTS est diffusé.
11 juillet	Le Pr Ducos transmet à la DGS (Mme Pierre) copie du courrier du Pr Boneu suggérant des importations massives, sans reprendre explicitement cette proposition à son compte
17 juillet	Le CTS de Lille annonce dans la presse qu'il fournit des concentrés chauffés
19 juillet	Enregistrement du protocole de fabrication des concentrés chauffés du CTS de Strasbourg par le LNS
23 juillet	arrêté tarifaire. Le cas des cryolyophilisés n'est pas évoqué, à la demande du Dr Garretta.
1er août	Dr Pinon : il faut utiliser en priorité les produits chauffés, quitte à utiliser les autres en cas de rupture de stock et pour sauver une vie
août	CNTS : chercher à écouler les produits non chauffés auprès des hémophiles séropositifs de Saint-Antoine.
13 septembre	Le Pr Roux demande au Dr Garretta des explications sur ses importations de produits chauffés
18 septembre	Article d'AM Casteret sur l'écoulement des stocks de produits congelés
2 octobre	Circulaire DGS : les produits fabriqués avant le dépistage sont à retourner à l'ETS producteur.
30 octobre	CNH. Dr Garretta : la consommation de concentrés non chauffés a diminué plus vite que prévu, entraînant des importations et conduisant à des stocks importants.

Une mise sur le marché des produits nationaux qui se fait attendre

Début 1985, alors que la première étude clinique publiée semble confirmer l'efficacité du chauffage pour inactiver le LAV/HTLV-III, l'application de ce procédé par les centres de fractionnement de Lille et de Paris prend du retard. Au CNTS, le procédé Immuno est plus difficile à transposer que prévu, notamment en raison des stabilisants utilisés dans la fabrication des concentrés. À Lille, le CTS attend depuis fin janvier la validation de son procédé par le Pr Montagnier. Enfin, Strasbourg s'engage dans une collaboration avec Hyland.

La patience du Pr Goudemand, qui ne recevra une réponse que fin mai, est remarquable, surtout s'il a pris conscience de l'importance du chauffage en juillet 1984... Devant le manque

de diligence de L. Montagnier, il aurait pu s'adresser au CDC, qui mène des analyses in vitro sur l'efficacité des concentrés chauffés et collabore avec l'équipe française, voire à JA Levy, dont le CTS a repris la technique, pour faire valider son procédé.

Au printemps 1985, aucun centre de fractionnement français ne dispose donc d'une technique de chauffage opérationnelle et validée, mais tous gardent le silence à ce propos : le sujet n'est d'ailleurs abordé par aucun des quatre directeurs de centre de fractionnement présents à la CCTS du 7 mars ; et de retour de la conférence d'Atlanta, où les résultats du CDC sur l'efficacité du chauffage ont été présentés, aucun des sept fractionneurs ne prend l'initiative d'interrompre la fabrication de produits non chauffés et de réclamer au CNTS ou au ministère une importation massive de concentrés chauffés. À Lille comme à Paris, une telle décision entraînerait toujours une brutale et importante baisse de chiffre d'affaires.

Mais la situation devient de plus en plus délicate : le chauffage parait avoir fait ses preuves et l'OMS recommande l'usage des produits chauffés. Les fractionneurs français sont désormais très vulnérables aux pressions que pourraient exercer les firmes commerciales maîtrisant cette technique[53]. En outre, sur le plan national, chacun des deux centres engagés dans la technique du chauffage risque de voir son concurrent proposer ces produits avant lui.

À Lille, le Pr Goudemand attend toujours confirmation de l'efficacité de son procédé par L. Montagnier ; au CNTS, le Dr Garretta est confronté à des problèmes techniques. S'il veut accélérer la mise sur le marché de ses produits chauffés (avant l'été, période où les hémophiles constituent leurs réserves de concentrés pour les vacances), il va devoir faire traiter ses produits semi-finis dans les installations d'Immuno à Vienne. Le simple transfert de technologie accepté par le ministère en début d'année se transforme ainsi en sous-traitance au moins partielle à une société commerciale étrangère. Devant une telle entorse aux principes régissant le réseau transfusionnel, le Dr Garretta, soumis à une inspection de l'IGAS, a intérêt à faire avaliser ces nouvelles dispositions par le ministère ; il en informe donc la DGS et le LNS début mai. Il les justifie par l'urgence : la sous-traitance à Immuno permettra d'avancer la mise à disposition de concentrés chauffés dès le début de l'été.

Son courrier semble être le premier (et le seul) qui informe officiellement le ministère de l'ampleur de la séroprévalence chez les hémophiles français[54]. Sa tonalité est très alarmiste, particulièrement au regard du discours ambiant sur la signification de la séropositivité : le Dr Garretta précise que la contamination a des conséquences mortelles, pour l'hémophile et pour

---

53 Avant le congrès d'Atlanta, le CNTS n'envisage pas de généraliser le chauffage des concentrés de facteur VIII avant fin 1985, comme l'indique le compte-rendu de l'entretien du 12 avril avec A. Leroux

54 Le Dr Garretta dispose de cette information depuis janvier 1985, les médecins d'hémophiles et les chercheurs sur le SIDA ayant participé aux différentes enquêtes depuis fin 1984. Les résultats de l'étude franco-belge ont été publiés en avril.

ses partenaires sexuels. **Insister sur la gravité du risque est pour lui le moyen de justifier le recours précipité aux installations d'Immuno, et de montrer sa réactivité.** Ce courrier rappelle aussi au ministère que les surcoûts du chauffage devront être financés, et qu'une éventuelle rupture de stock nécessitera peut-être le recours temporaire aux importations.

Une offre nationale en produits poolés statistiquement contaminée

Jusqu'au printemps, aucune analyse approfondie n'a été menée, au sein du RTF, pour tenter d'évaluer le degré de contamination des concentrés français. Le Dr Pinon, qui achève le dépistage des hémophiles de Cochin (60% de séropositifs), a certes signalé que les hémophiles sont les receveurs les plus exposés, mais en insistant davantage sur les quantités reçues que sur le poolage des plasmas. Lors de la CCTS du 7 mars, aucun membre du RTF n'extrapole les données de Cochin en termes de contamination potentielle des produits poolés.

Le 1er avril, le sous-groupe de travail « inactivation virale » des experts réunie par le Dr Habibi considère cependant qu'**au regard des résultats préliminaires sur la séroprévalence du LAV chez les donneurs français (0,5% à 1%), tout pool de plasma de plus de 500 dons est *statistiquement* contaminé.** C'est l'une des données qui justifie la mise en œuvre du chauffage parallèlement à l'instauration du dépistage. En dépit du fait que la taille des pools utilisés pour la production des concentrés dépasse largement 500 donneurs dans plusieurs centres, dont Lille, **aucun des membres du RTF n'en tire de conclusion sur la poursuite de la production et de la distribution des concentrés français non chauffés[55].** A fortiori, le devenir du stock de concentrés non chauffés lorsque le chauffage sera opérationnel n'est même pas évoqué.

Mi mai, le pré-rapport du groupe d'experts de la SNTS recommande bien sûr le retrait de tout produit issu des dons antérieurs d'un donneur reconnu séropositif ou ayant des signes cliniques évoquant le SIDA, mais ne tire pas de conséquence de la contamination *statistique* des pools, notamment pour les produits *déjà fabriqués et encore en stock.* Lorsque le pré-rapport est discuté le 14 mai, les membres de la commission, examinant le cas des hémophiles pendant la transition vers le chauffage, n'exigent pas le rappel et l'interdiction de ces produits : *le pré-rapport n'examine pas ce cas de figure.* Sa position est de fait assez contradictoire : elle tolère l'emploi de produits *« potentiellement contaminants »* si aucune autre solution n'existe, tout en proposant deux solutions *« à envisager d'urgence »* : fabrication à partir de dons sérologiquement négatifs ou importation de produits inactivés, à destination *« plus particulièrement »* des hé-

---

55 Outre le Dr Allain, ce groupe de travail comporte des représentants des centres de fractionnement de Lille, de Lyon et de Strasbourg, ce dernier étant par ailleurs médecin d'hémophile.

mophiles séronégatifs[56]. Sans généralisation du dépistage, la première solution est difficile à mettre en œuvre : elle exigerait que les centres de fractionnement testent leurs prélèvements et le plasma matière première provenant d'autres centres. Seule l'importation représente donc une alternative réelle à l'emploi de produits contaminants tant que le dépistage n'est pas instauré. **Mais le pré-rapport ne recommande pas de façon claire et nette le rappel des concentrés non chauffés et l'importation de concentrés chauffés à destination de tous les hémophiles.**

Lors de la rédaction définitive du rapport, le Dr Habibi approfondit l'analyse pour les stocks existants. En fonction de la séroprévalence dans la population de donneurs d'un centre, et de la taille des pools dans son processus de fabrication, la probabilité de contamination de tous les produits poolés est plus ou moins forte. Si cette probabilité est faible, le Dr Habibi s'en tient à la recommandation du pré-rapport : rappeler tous les produits auquel un donneur reconnu séropositif après la mise en place du dépistage a auparavant contribué. En revanche, si la probabilité est élevée, tous les produits en stock sont *statistiquement* contaminés, *indépendamment des résultats du dépistage individuel des donneurs et de la recherche des lots dans lesquels les donneurs séropositifs sont impliqués.* C'est sur ce point que le Dr Habibi, qui juge le rappel coûteux, trop tardif pour être efficace, renvoie plus ou moins clairement aux autorités sanitaires la responsabilité de trancher.

Le raisonnement du Dr Habibi est sans doute optimiste : comme l'indique par ailleurs le rapport, **l'existence de faux négatifs et de donneurs en cours de séroconversion rend les pools dangereux *indépendamment du taux de séropositivité mesuré chez les donneurs.*** Il ne précise en outre pas en deçà de quel seuil la probabilité est jugée *« faible »*. Selon les calculs du Dr Muller, la probabilité de contamination d'un « petit » pool de 500 donneurs s'élève déjà à 64% si la séroprévalence est 2‰ ; elle est identique pour des pools de 1 000 donneurs où la fréquence du LAV ne serait que de 1‰.

D'autre part, le calcul exact de la probabilité de contamination n'est possible que lorsque le centre de fractionnement connaît la prévalence de l'anti-LAV parmi les donneurs à l'origine de son plasma matière première (c'est à dire ses donneurs et ceux des ETS qui lui fournissent du plasma). Avant la mise en œuvre du dépistage, ces données sont partielles et hétérogènes : les seuls résultats disponibles sont ceux de Cochin (5‰ en immunofluorescence), de Reims (0‰), des 400 donneurs ayant servi de groupes témoins aux études de l'équipe de recherche sur le SIDA (5‰ en moyenne) et de l'évaluation des tests sur 6 000 dons dans 6 centres (4‰

---

56 À cette date, si la « motion du 10 mai » n'est pas encore rédigée, le bureau de l'AFH a déjà demandé en février et mars que les hémophiles séronégatifs et les hémophiles vierges bénéficient de concentrés chauffés.

à 1‰ avant confirmation ; 0,33‰ après confirmation en excluant les donneurs des prisons, 0,66‰ sinon).

Enfin, ni le sous-groupe de travail « inactivation virale », ni le Dr Habibi lors de la rédaction finale n'examinent spécifiquement le cas des cryolyophilisés, produits poolés pour lesquels on ne dispose pas de technique d'inactivation, que produisent tous les centres de fractionnement, et dont la demande a baissé de façon significative.

Ainsi, s'agissant des produits destinés aux hémophiles, les recommandations du pré-rapport comme les développements ajoutés par le Dr Habibi apparaissent en définitive incomplètes et surtout fort ambiguës : **ni l'un ni l'autre ne préconisent clairement le retrait ou l'interdiction de l'ensemble des produits statistiquement contaminants actuellement en stock chez les producteurs, les distributeurs et les utilisateurs ; aucun n'insiste nettement sur la seule solution alternative pour les hémophiles : l'importation de produits chauffés**[57].

L'absence de rappel permettant l'épuisement des stocks de la filière : une non décision collective

Les stocks : un enjeu pour tous les centres et pour l'ensemble du réseau

Au printemps 1985, tous les centres de fractionnement produisent des concentrés non chauffés à partir de prélèvements n'ayant pas fait l'objet d'un dépistage de l'anti LAV/HTLV-III. Seuls deux d'entre eux, Lille et le CNTS, qui représentent près de 70% de la production nationale, sont sur le point de disposer d'une technologie de chauffage, propre ou sous traitée, auxquels pourrait s'ajouter Strasbourg si ses essais avec Hyland aboutissent rapidement.

Chaque directeur de centre de fractionnement, dès lors qu'il utilise des pools de plus de 500 donneurs, est confronté au même problème : devra-t-il rappeler ses produits non chauffés ? Le rappel portera-t-il sur les produits auxquels un donneur identifié comme séropositif a contribué ou sur l'ensemble de ses produits, au vu notamment des premiers résultats du dépistage au sein de ses donneurs et des donneurs des centres qui les approvisionnent? Même si un responsable de centre de province peut considérer a priori que ses approvisionnements sont moins risqués qu'en région parisienne[58], le risque demeure significatif même avec de faibles prévalences du LAV : on l'a déjà noté, la probabilité de contamination d'un pool de 1 000

---

57 Cependant, alors que le prérapport indiquait que le cryoprécipité unitaire ou issu de petit pools préparé à partir de dons séronégatifs constituait une possibilité, le rapport définitif n'en fait plus mention.

58 À condition d'ailleurs qu'il ne prélève pas en prison et n'achète pas du plasma en dehors de sa zone de fractionnement, à des centres parisiens ou effectuant des prélèvements en prison. On ne dispose pas de données à ce propos, mais les traditions de non respect des zones d'approvisionnement et de « sang baladeur » étaient bien établies dans les années 1970.

donneurs s'élève à 64% si la séroprévalence de 1‰. Or, à Lille, la taille des pools est de l'ordre de 2 400 à 5 000 donneurs... Au demeurant, certains indices peuvent laisser penser que la province n'est pas épargnée : à Nancy, 22% des hémophiles A traités avec les produits du centre de fractionnement dirigé par le Pr Streiff sont séropositifs.[59]

Si les produits sont fabriqués par les seuls centres de fractionnement, ils sont distribués par l'ensemble des ETS du réseau, qui disposent donc de stocks. La problématique est comparable pour tous les responsables de ces ETS distributeurs, particulièrement pour ceux qui s'approvisionnent au CNTS : vont-ils poursuivre la distribution des produits présents dans leurs stocks ou l'interrompre et réclamer des produits chauffés ? Ils peuvent difficilement ne pas avoir conscience du risque statistique que représentent les produits poolés non chauffés, notamment s'ils s'approvisionnent au CNTS : la fréquence de l'anti-LAV chez les donneurs de la région parisienne est de notoriété publique depuis début mars, et l'évaluation du risque pour les pools comportant des prélèvements parisiens est à la portée de chacun. Pour plusieurs d'entre eux, le taux de séropositivité des hémophiles qu'ils approvisionnent est un indice supplémentaire du risque que présentent ces produits. À Toulouse, où le CTS dirigé par le Pr Ducos s'approvisionne auprès de divers centres, dont le CNTS, 61% des hémophiles sont séropositifs. À Tours, dans la zone de fractionnement du CNTS et où le CTS est dirigé par le Dr Chassaigne, président de l'ADTS, le taux est de 45%.

L'absence de plan national coordonné entre les 7 centres de fractionnement pour la mise en œuvre du chauffage va naturellement entraîner une hétérogénéité de l'offre[60]. Les deux types de produits coexisteront pendant à certain temps dans le réseau, sauf à mettre en place un programme de rappel général des produits non chauffés, qui nécessiterait un recours significatif aux importations pour maintenir le niveau de l'offre.

Face à ces enjeux, le CNTS et son directeur, le Dr Garretta, sont bien sûr particulièrement exposés. Le CNTS produit 40% des concentrés français, les facteurs de coagulation représentent une part importante de son chiffre d'affaires et de ses stocks[61] et sa situation de trésorerie est particulièrement tendue, les investissements réalisés dans le fractionnement ayant déséquilibré sa structure financière. Le centre fait d'ailleurs l'objet d'une inspection de l'IGAS, qui porte notamment sur le niveau et la valeur des stocks. D'autre part, le CNTS dispose du monopole officiel des importations de dérivés sanguins.

---

59 On ne connaît pas la date à laquelle les résultats du dépistage effectué sur les hémophiles suivis à Lille ont été connus. En juillet, le taux de séropositivité s'élève à environ 12-15%.

60 Conformément aux traditions du réseau, aucun d'entre eux n'a proposé une démarche nationale. Le CTS de Lille ne propose sa technique aux autres centres que début juin.

61 à la différence des centres de fractionnement de province, le CNTS, concurrencé sur sa propre circonscription par l'AP-HP pour les produits labiles, est très spécialisé sur les produits stables.

Un rappel des produits compensé par des importations massives mettrait certes en danger sa situation financière en raison de ses stocks de produits non chauffés ; mais les conséquences seraient aussi tout aussi néfastes pour les autres centres de fractionnement (notamment les centres ne disposant pas encore de technique opérationnelle de chauffage), comme pour les ETS distributeurs.

Rappel des produits et importations porteraient un coup économique et symbolique très important à l'ensemble de la filière transfusionnelle, au sein de laquelle la légitimité du Dr Garretta est encore peu solide : aux traditionnelles rivalités entre Paris et la province et entre centres de fractionnement s'ajoutent de façon plus anecdotique celles entre les hospitalo-universitaires et le reste de l'humanité, et surtout les enjeux de la future rationalisation de la transfusion et du fractionnement français.

Dans ce contexte, la position adoptée dès février 1985 par les médecins proches de l'AFH, acceptant que les produits non chauffés continuent à être utilisées, et officialisée par la "motion du 10 mai" constitue une opportunité très importante, *pour le CNTS comme pour l'ensemble du RTF* : elle ouvre la possibilité de ne pas rappeler les produits, et constitue, pour chaque ETS distribuant des produits anti-hémophiliques inactivés ou inactivables, la possibilité d'écouler son stock.

Il n'est donc pas surprenant qu'aucun des membres du réseau proche de l'AFH n'ait suggéré à l'AFH une position différente, ni que personne n'ait averti le ministère sur ce problème.

Un silence général

Le CNTS est le seul centre pour lequel on dispose d'une trace écrite d'une décision explicite de non rappel de la totalité des produits. Cette décision, ainsi que les données qui la fondent (contamination statistique de tous les produits) est communiquée au LNS. En transmettant cette information importante à l'institution chargée d'assurer le contrôle des protocoles de production du RTF, le Dr Garretta à la fois respecte la lettre des textes réglementaires et renvoie au LNS la responsabilité d'une intervention en ce domaine[62].

En tout état de cause, à la différence du Dr Garretta, tous ses collègues s'abstiennent d'attirer l'attention du ministère sur ce problème. En particulier, aucun membre dirigeant d'une institution du réseau transfusionnel, qu'il s'agisse de la CCTS, chargée de conseiller les pouvoirs publics, de la SNTS, société scientifique à qui la CCTS sous-traite l'étude des dossiers techniques ou de l'ADTS, organisation professionnelle du RTF, ne tente d'inscrire à l'ordre du jour le problème du rappel des produits.

Parmi ces membres éminents du réseau, le Pr Goudemand participe aux trois réunions importantes du mois de juin : l'assemblée générale de l'association qui adopte la motion du 10 mai envisageant une période transitoire jusqu'au 1er octobre, la réunion du CNH qui envisage un traitement différentiel selon le statut sérologique des hémophiles pendant une « courte » période transitoire, la séance de la CCTS où le Dr Garretta annonce de facto que durant cette période le CNTS, qui fournit 40% de l'offre nationale de concentrés, écoulera ses stocks statistiquement contaminés à 100%.

Lors de cette réunion, **aucun représentant du RTF ne s'élève contre cette décision, ni ne propose une date limite pour la fin de la période transitoire.** En particulier, aucun de ceux qui ont participé la veille à la réunion du CNH (Pr Goudemand, Pr Ducos, Pr Streiff, Dr Chassaigne) ne réagit pour indiquer que la contamination des lots du CNTS a été dissimulée au CNH lorsqu'il a accepté une période transitoire. La seule discussion à laquelle donne lieu la présentation du Dr Garretta – et la seule intervention du Pr Goudemand – porte sur les risques de la production d'immunoglobulines par chromatographie, technique mise en œuvre par Lille. Le Dr Habibi est dans une situation assez délicate : conseiller de la SNTS, c'est à ce titre qu'il rédige le rapport présenté à la CCTS (dont il n'est pas membre), et qu'il renvoie aux pouvoirs publics la décision sur les stocks de produits contaminants. Chef de service au CNTS, il lui est difficile de remettre en cause publiquement la position exprimée par son directeur, alors qu'elle ne suscite par ailleurs aucune réaction des autres responsables d'ETS.

Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que la décision *« d'épuiser les stocks »* soit mise en œuvre par le réseau sans état d'âme particulier : la lettre ADTS-SNTS qui informe de cette décision l'ensemble des ETS ne paraît avoir suscité aucune réaction de protestation. En l'absence de données exhaustive sur le comportement des responsables d'ETS, on ne peut exclure que, comme à Poitiers, certains aient interrogé leurs fournisseurs de dérivés stables sur le statut de certains produits ; mais aucune trace d'une intervention auprès des pouvoirs publics n'a été conservée[63].

Si le Pr Ducos transmet à la DGS les inquiétudes du Pr Boneu, il s'agit moins d'une remise en cause de la décision d'écouler les stocks de produits potentiellement contaminants (le Pr Boneu a participé à la réunion du CNH qui a accepté une période transitoire) que de la difficulté matérielle de faire accepter cette décision à des hémophiles alarmés par le courrier de

---

62 On peut noter que là encore, ce courrier du Dr Garretta est le seul en provenance du RTF qui informe officiellement le ministère de la situation des produits poolés destinés aux hémophiles.

63 Une expertise menée à la demande du juge Bertalla-Geffroy a constaté que les 7 centres de fractionnement ont distribué des produits anti-hémophiliques non chauffés du 20 juin au 1er octobre, *« et même du 1er octobre à fin 1985, avec cependant une diminution significative à partir du 1er août et plus encore du 1er octobre »* (OBJ, 1999, p. 280).

l'AFH, et de la crainte devant le risque de scandale si la presse avait vent de l'affaire. Au demeurant, alors que le Pr Boneu réclame un recours éventuellement « *massif* » aux importations, **le Pr Ducos ne reprend pas explicitement cette demande à son compte**, évoquant en revanche la possibilité de proposer aux hémophiles des cryoprécipités congelés. Sur ce dossier de l'épuisement des stocks, le Pr Ducos se contente d'ailleurs d'écrire à Mme Pierre alors qu'il s'adresse directement aux ministres et au Pr Roux à propos du dépistage.

Quant au Dr Pinon, son interview du 1er août est ambiguë : il ne réclame pas l'interdiction et le rappel de tous les concentrés non chauffés, mais les présente comme un moyen éventuel de sauver une vie en cas de rupture de stock. Or, ce n'est clairement pas la politique mise en œuvre par le réseau et précisée dans la lettre de l'ADTS-SNTS : le réseau « *épuise ses stocks* » de produits non chauffés, il ne les préserve pas pour des cas d'urgence. La journaliste qui l'interroge, AM Casteret, est pourtant particulièrement active sur le dossier du SIDA transfusionnel : elle serait l'interlocutrice idéale pour lancer un cri d'alarme. Quant aux cryoprécipités issus de donneurs séronégatifs, le Dr Pinon n'en fait nulle mention. Il est vrai que la spécialiste de l'hémophilie de son hôpital, le Dr Sultan, n'y a jamais été favorable[64].

Jusqu'à la publication des arrêtés du 23 juillet, les ETS sont dans une grande incertitude sur les conséquences financières des mesures qui sont sur le point d'être prises à propos du SIDA. L'augmentation des prix de cession ne paraît pas acquise, ni pour financer le dépistage, ni pour compenser la perte de rendement des concentrés chauffés ; au contraire, le ministère paraît tenté de laisser les ETS financer seuls ces mesures. Le risque est donc non négligeable qu'il laisse aussi les ETS supporter la perte liée aux produits non chauffés ou non testés.

Les arrêtés du 23 juillet ne prévoient aucune disposition relative aux produits en stock, hormis le non remboursement des concentrés non chauffés à compter du 1er octobre. L'absence de circulaire d'accompagnement maintient l'incertitude sur les autres produits ; mais elle laisse ainsi toute latitude aux ETS pour décider librement de leur attitude par rapport aux autres produits labiles ou stables, en stock dans les ETS et les établissements de soins.

Pour tout ETS, une politique de rapatriement des produits comporte un risque immédiat de trésorerie, et un risque élevé de perte financière si, comme on peut s'y attendre, l'indemnisation ne couvre que partiellement le coût de revient des produits. L'enjeu est particulièrement important pour les centres de fractionnement et pour les centres de dessiccation: la masse financière que représentent les produits à rapatrier est importante, particulièrement

---

64 L'alternative présentée par le Dr Pinon rappelle d'ailleurs celle des promoteurs des concentrés : les concentrés comportant des risques infectieux accrus ou l'hémorragie, c'est à dire un risque mortel.

pour les produits de longue conservation que sont le plasma sec et les facteurs de coagulation.

Par ailleurs, le risque d'une rupture de stock ne peut être négligé, particulièrement pendant l'été : c'est une période tendue où la collecte est plus difficile, alors que dans les régions de transit ou de séjour, les besoins s'accroissent.

Dans ces conditions, un ETS, fractionneur ou distributeur n'a guère intérêt à mettre en œuvre une politique volontariste de rappel des produits non inactivés et non testés. Et de fait, à en juger par les quelques commentaires du numéro de septembre de la revue de l'AFH sur le sujet, un nombre significatif ne l'a sans doute pas fait.

Sur le dossier des produits chauffés, on retrouve là un réflexe constant du réseau transfusionnel, d'ailleurs exprimé par le Dr Habibi dans la réunion du 29 mai au CNTS : **éviter que les pouvoirs publics s'immiscent dans l'activité des centres, et qu'en instituant des mesures trop générales ne respectant pas les particularités de chaque situation, ils ne suscitent des contraintes injustifiées ou excessives sur de nombreux ETS.**

Bien évidemment, cela ne signifie pas chaque directeur d'ETS a liquidé ses stocks : l'indépendance des ETS a comme corollaire l'hétérogénéité des pratiques. Mais quelles que soient les opinions et les pratiques des uns et des autres, quelles que soient l'opinion des uns sur les pratiques des autres, **le sentiment de solidarité collective est suffisamment fort pour que personne, par un affichage de son opinion ou une mise en cause des pratiques d'autrui, ne se risque à donner prise à l'intervention de l'État.**

De ce point du vue, la stratégie du Dr Garretta qui informe la DGS de la situation et de ses décisions représente un risque. Le risque est relativement mineur puisque l'information est fournie de façon assez opérationnelle, et à la structure technique de la DGS[65], mais il est réel. Plusieurs interprétations sont possibles : manifestation d'une culture moins mandarinale et plus « managériale » qui ne recule pas devant un minimum de transparence à l'égard des autorités ou simple volonté de se couvrir. Les deux ne sont pas incompatibles, mais elles manifestent toutes deux un net écart par rapport aux valeurs centrales du paradigme dominant du RTF.

On pourra enfin noter que les responsables du CTS de Lille s'adressent à la presse courant juillet. Non pas pour alerter les hémophiles, la presse et le gouvernement, et pour réclamer une importation massive de concentrés importés en attendant que le RTF soit en mesure de prendre le relais, mais pour faire savoir qu'il fournit désormais des concentrés chauffés. Plusieurs interprétations sont également possibles : s'agit-il d'avertir les hémophiles, de façon

---

65 On a vu que le Pr Ducos a adopté la même stratégie pour transmettre le courrier du Pr Boneu au secrétariat d'État à la santé.

nécessairement discrète pour ne pas remettre en cause la solidarité du réseau ? s'agit-il de faire pression sur le CNTS, soupçonné de préférer importer des concentrés commerciaux plutôt que de s'approvisionner auprès de son principal concurrent, voire de gagner des parts de marché à son encontre ? Les reproches du Pr Roux au Dr Garretta sur les importations excessives, tout comme la critique par le directeur du CNTS de *« certaines initiatives réalisées par voie de presse et ayant un caractère publicitaire regrettable »* laissent penser que la seconde hypothèse n'est pas dénue de tout fondement.

La sécurité des produits non inactivables par rapport au SIDA et à l'hépatite non-A non-B.

De nombreux produits aux risques non négligeables

Alors que début 1985 les nouvelles données les plus alarmantes concernent des transfusions « ordinaires », l'essentiel de l'attention du réseau en matière de produits s'est concentrée sur les concentrés destinés aux hémophiles et à leur inactivation ; aucune réflexion n'est menée sur les autres dérivés et sur les éventuelles modifications à apporter à leur doctrine d'emploi

On l'a vu, le dépistage de l'anti-LAV ne constitue pas un moyen totalement sûr de garantir la sécurité des approvisionnements. L'emploi des dérivés non inactivables comporte un risque, plus ou moins important selon le mode de production : certains sont des produits unitaires, issus d'un seul don, d'autres sont poolés. D'autre part, si en 1985 le SIDA est bien l'infection transmissible par transfusion sanguine qui fait l'objet de l'attention de tous, l'hépatite non-A non-B fait son apparition dans le champ des préoccupations. Les résultats des deux études prospectives lancées à Lyon en 1982 et à Toulouse en 1983 sont présentés d'abord à Bordeaux, repris dans la presse et font l'objet d'une journée de la SNTS en novembre. Ces études font apparaître plusieurs données importantes :

- l'hépatite non-A non-B post-transfusionnelle n'est pas rare en France : en chirurgie cardiaque elle touche 6,25% des receveurs de produits sanguins non poolés à Lyon, 19% des receveurs à Toulouse, ces derniers ayant reçu du plasma sec
- le dosage des transaminases permettrait de la réduire significativement.

On notera que ces deux études sont les premières études prospectives randomisées telles que les réclamait Alter en 1981 puis en décembre 1984, comme préalable à une décision d'instauration du dépistage des ALT sur tous les dons du sang.

Ainsi, même après la mise en place du dépistage de l'anti-LAV, des risques demeurent.

Parmi les produits sanguins, le sang total tous les composants non plasmatiques du sang (globules rouges, plaquettes, leucocytes) sont trop fragiles pour faire l'objet d'un traitement d'inactivation virale. Ce sont des produits unitaires, issus d'un seul donneur. Leur durée de

conservation est limitée (à l'exception des globules rouges congelés) et leurs indications assez précises.

Pour les dérivés du plasma, l'albumine et les immunoglobulines sont des produits a priori sans risque ; le chauffage des concentrés élimine a priori le risque du SIDA, mais clairement pas celui de l'hépatite non-A non-B. Aucune méthode d'inactivation n'est disponible pour les autres dérivés sanguins.

Plusieurs dérivés sont largement substituables l'un à l'autre mais comportent des risques très différents. Par exemple, pour de nombreuses indications, le plasma sec, le PFC, le PDC et l'albumine sont en concurrence. Le plasma sec est un produit poolé, issu du mélange de 25 prélèvements, qui peut se conserver de 5 à 8 ans suivant son conditionnement. Ce produit, qui n'est guère plus utilisé qu'en France, est réputé transmettre fréquemment les virus de l'hépatite. Le PFC et le PDC sont issus d'un seul donneur et se conservent 1 an. L'albumine est, on l'a vue réputée sans aucun risque de transmission virale. S'agissant du traitement des hémophiles, les cryoprécipités congelés et les cryolyophilisés constituent également des substituts, non inactivables, des concentrés pour les hémophiles A. Les cryocongelés peuvent être issus de pools de plasma (Nantes par exemple utilise des pools de 50 à 150 donneurs[66]) et se conservent 6 mois. Les cryolyophilisés, produits également poolés (le CNTS utilise des pools de 5 000 donneurs, à la différence des autres centres de fractionnement, qui se limitent à moins d'une centaine) se conservent 2 ans.

Les travaux de Levy (1984) sur le chauffage ont montré que la lyophilisation semble protéger les rétrovirus : le plasma sec et les cryolyophilisés peuvent donc a priori être considérés comme spécialement susceptibles de transmettre le LAV/HTLV-III.

Enfin, la production de ces dérivés est plus ou moins décentralisée. Le PFC et les cryoprécipités sont produit par de nombreux ETS ; le plasma sec ne l'est que par les 15 centres de dessiccation, et les cryolyophilisés et l'albumine sont réservés aux 7 centres de fractionnement.

Les produits non inactivables posent deux types de problèmes : d'une part, le devenir des stocks constitués avant la mise en œuvre du dépistage de l'anti-LAV, et d'autre part, le réexamen de leurs avantages respectifs au regard du risque résiduel de transmission d'infections virales.

---

66 Les normes de 1983 (décret du 25 août) n'imposent aucune limite à la taille des pools pour les produits anti-hémophiliques, qu'il s'agisse des cryocongelés, des cryolyophilisés ou des concentrés. On se souvient que le poolage permet l'homogénéisation des produits, qui rend plus sûr le traitement des hémophiles.

LES PRINCIPAUX DÉRIVÉS DU PLASMA EN 1985 ET LEURS RISQUES EN MATIÈRE D'INFECTIONS TRANSMISSIBLES (à milieu de collecte identique)						
Dérivé	**Taille du pool (dons)**	**Risque hépatites**	**Risque SIDA (production avant dépistage)**	**Durée de conservation**	**Risque SIDA (production après dépistage)**	**ETS autorisés à produire**
sang, produits cellulaires	1	oui	oui	24 h à 35 jours	résiduel	ETS
globules rouges congelés	1	oui	oui	pas de limite	résiduel	ETS
PFC	1	oui	oui	1 an	résiduel	ETS
PDC	1	oui	oui	1 an	résiduel	ETS
cryocongelé unitaire	1	oui	oui	6 mois voire plus	résiduel	ETS
cryocongelé poolé	10 à 150 et plus	f(taille du pool)	f(taille du pool)	6 mois voire plus	résiduel f(taille du pool)	ETS
plasma sec	< 25	élevé à très élevé	a priori élevé (lyophilisé)	5 à 8 ans	résiduel f(taille du pool)	15 centres dessic.
cryolyophilisé	25 à 5 000	élevé à très élevé	très élevé pour grand pool	2 ans	résiduel f(taille du pool)	7 centres fract.
concentré non chauffé	1 000 à 5 000	très élevé	très élevé	2 ans	résiduel f(taille du pool)	7 centres fract.
concentré chauffé	1 000 à 5 000	très élevé	a priori nul	2 ans	a priori nul	7 centres fract.
albumine	1 000 à 5 000	nul	s'est avéré nul	3 à 6 ans	nul	7 centres fract.

Les cryocongelés poolés sont un produit intermédiaire : le poolage améliore les qualités du produit sur le plan de l'administration thérapeutique, mais augmente le risque du produit[67].

Une réévaluation de la sécurité relative des différents produits au regard du SIDA pourrait conduire :

- au rappel immédiat des stocks de produits fabriqués depuis l'apparition du SIDA et avant la mise en place du dépistage (et tout particulièrement des produits poolés à longue conservation : plasma sec, cryocongelés poolés, cryolyophilisés) ;
- à l'interdiction des produits inactivables pour lesquels existent des substituts sûrs (plasma sec, voire cryolyophilisés)
- à la définition d'une doctrine d'emploi pour les autres. Pour les hémophiles, il demeure difficile de trancher entre les concentrés, qui exposent au risque d'hépatite non A non B mais protègent sans doute du SIDA, les cryocongelés *unitaires*, à faible risque d'hépatite mais exposant à un risque résiduel de SIDA ; les cryocongelés poolés exposent aux deux

67 Ils ne disposent d'ailleurs pas d'un statut légal spécifique : le décret de 1983 ne définit que le cryocongelé, sans distinguer entre produits unitaires et poolés.

risques, dans des conditions qui dépendent non seulement de la taille du pool, mais de la sélection des donneurs qui fournissent le plasma matière première.

- à l'information des médecins prescripteurs de dérivés sanguins sur leurs risques respectifs.

Ces sujets techniques, qui relèvent à l'évidence du domaine d'expertise et de conseil de la SNTS et de la CCTS, ne sont cependant pas traités par ces différentes instances.

Les produits fabriqués avant la mise en place du dépistage : une totale liberté des ETS jusqu'au 2 octobre

Le plasma sec est le seul produit autre que les facteurs de coagulation mentionné par le rapport définitif rédigé par le Dr Habibi[68]. Qualifiant le problème de « *délicat* », ce dernier recommande une diminution de la production en attendant la mise en place du dépistage et le test des échantillons des pools ou mieux des plasmas, mais n'envisage pas un rappel et encore moins une interdiction du produit.

Quant aux cryolyophilisés, le rapport des experts de la SNTS ne les mentionne pas explicitement[69]. Le Pr Ducos se garde « *volontairement* » d'évoquer ce problème en juin, et le Dr Garretta, qui s'interrogeait début mai sur l'utilité de poursuivre cette production au CNTS, où elle est quasiment interrompue, intervient auprès de la DGS pour que ce produit ne soit pas déremboursé à partir du 1er octobre.

La demande pour ce produit diminue régulièrement, mais il représente encore près d'un tiers de la consommation française de facteurs de coagulation. Le CNTS assure environ 30% de la distribution nationale, Lille 20%. Début 1985, Lyon, Montpellier et Nancy fournissent davantage de cryolyophilisés que de concentrés. Comme pour les concentrés, le CNTS a un intérêt évident à l'écoulement des cryolyophilisés ; les autres centres de fractionnement aussi.

L'appréciation du risque que présentent le cryolyophilisé (mais aussi le cryocongelé poolé) pose cependant un problème spécifique de transparence de l'information : la législation n'imposant aucune limite, la taille des pools peut beaucoup différer d'un centre à l'autre. À la différence des concentrés, dont la taille importante des pools est bien connue de tous, ces deux produits relèvent des pratiques voire des « secrets de fabrication » de chaque producteur et ne sont pas nécessairement du domaine public[70]. Il semble d'ailleurs que le Pr Ducos ait

---

68 D'après les documents de travail du groupe Habibi, le cas du plasma sec n'a en fait pas été examiné par les membres du sous-groupe concerné, le paragraphe le concernant ayant été ajouté par le Dr Habibi lors de la rédaction finale.

69 Ils font partie des « *produits contaminants* » que le prérapport acceptait de voir utilisés en l'absence d'autre solution.

70 Le LNS, légalement dépositaire des protocoles de fabrication des centres, dispose d'une vision d'ensemble (sous réserve d'une transmission effective de protocoles suffisamment détaillés).

découvert à cette occasion que des variations importantes existaient, et que la taille des pools de cryolyophilisés du CNTS dépassait de beaucoup celle des autres centres.

Cependant, la taille des pools des concentrés et des lyophilisés étant identique au CNTS, le risque de ces derniers est comparable à celui des concentrés non chauffés qu'en connaissance de cause, les responsables du réseau acceptent d'écouler jusqu'au 1er octobre ; il n'y aucune raison pour qu'ils aient manifesté, s'ils l'avaient connue, un souci plus important pour des produits qui ne sont qu'au plus aussi risqués. Au demeurant, lorsqu'il en prend conscience, le Pr Ducos ne réclame pas leur interdiction immédiate, mais se contente de mettre à l'ordre du jour d'une révision des normes des produits sanguins, portant notamment sur la taille des pools, *« certains produits n'étant plus acceptables »*.

Enfin les autres produits (produits labiles et produits congelés) ne sont même pas évoqués par les instances transfusionnelles nationales.

Les arrêtés du 23 juillet n'allant pas au-delà des recommandations de ces instances, et ne comportant de surcroît aucune circulaire d'application, chaque directeur de centre dispose donc d'une totale latitude d'action pour décider de sa politique en matière de produits issus de prélèvements effectués antérieurement à la mise en œuvre du dépistage, en fonction de ses conditions locales (équilibre offre/demande, séropositivité chez les donneurs) et de sa perception des risques (risque d'altération du produit lors de son test contre risque de contamination du receveur, par exemple).

S'agissant des produits non poolés ou issus de pools de taille réduite, le rappel généralisé des produits en stock conduirait de façon certaine à détruire, à titre de précaution, une proportion sans doute importante de produits non contaminants. Le RTF est ainsi placé devant une alternative familière en matière de tests non spécifiques destinés à prévenir l'hépatite non A non B: quel avantage en termes d'infections transfusionnelles évitées justifie la perte d'une partie des prélèvements ou, dans le cas présent, de produits en fait non contaminants ? Mais les données permettant d'établir ce calcul sont rares : la prévalence de la séropositivité LAV chez les donneurs est inconnue dans la plupart des centres préparant du plasma sec. De surcroît, il est probable que seule une faible proportion des produits congelés unitaires est contaminée.

Le rappel des produits poserait en outre des problèmes logistiques non négligeables. En particulier, la reconstitution des stocks de la filière transfusionnelle, alors même que les besoins en matière première s'accroissent avec la mise en œuvre du chauffage des concentrés, pourrait dépasser les capacités du réseau des ETS, particulièrement en été.

Une expertise effectuée à la demande du juge Bertella-Geffroy fait apparaître une forte dispa-

rité des pratiques sur un échantillon de CTS (OBJ, 1999, p. 299)[71]

MESURES PRISES PAR LES ETS A L'ÉGARD DES STOCKS DE PRODUITS (produits fabriqués à partir de dons non testés pour l'anti-LAV)

	concentrés globulaires	PFC	cryocongelés
test des produits encore en stock au CTS	50% (sur 54)	58% (sur 52)	90% (sur 10)
rappel et test des produits déjà distribués	15% (sur 40)	27% (sur 52)	

Celle menée sur les distributions du CNTS montre qu'il a distribué des cryolyophilisés aux ETS jusqu'au 24 septembre. « *Les distributions par les CTS ou les établissements de soin de ces produits qu'ils avaient acheté au CNTS ont eu lieu jusqu'après le 1er octobre. Il est fait mention de distributions par des CTS en décembre 1985* » (OBJ, 1999, p. 285)

Ce sont des pressions extérieures au réseau (médecins prescripteurs et AFH notamment) qui conduisent le ministère, fin septembre, à mettre fin à cette période d'autonomie et à prescrire un rappel des produits dans la circulaire du 2 octobre.[72]

L'absence de révision de la liste et des normes des dérivés sanguins

On ne dispose que de peu de données sur les débats autour de la révision de la liste et des normes des dérivés sanguins, entamée à la demande du Pr Ducos. Cependant, il apparaît que seuls des ajustements relativement mineurs sont envisagés. Ils s'inspirent d'ailleurs pour l'essentiel des propositions du sous-groupe d'experts cliniciens du CNH : réduction de la taille des pools à 10 donneurs pour le plasma sec et les cryolyophilisés, suppression des cryo-congelés poolés.

En dépit des données qui confirment le caractère très contaminant du plasma sec français pour l'hépatite non-A non-B (étude de Toulouse) et de celles de Levy (1984, 1985) sur la résistance des rétrovirus à la lyophilisation, le plasma sec, pourtant reconnu comme un mauvais produit par le Pr Goudemand, n'est pas supprimé.

Un réexamen plus complet de la liste des dérivés sanguins et l'interdiction des plus risqués, notamment le plasma sec, pourrait modifier les fragiles équilibres internes du réseau transfusionnel et ne serait pas sans impact sur la situation financière de l'assurance maladie. De sur-

---

71 Le cas du plasma sec ne paraît pas avoir retenu l'attention du juge ou des experts.

72 Selon ses déclarations ultérieures, le Dr Pinon, qui aurait saisi la DGS de ce problème en septembre, serait à l'origine de certaines d'entre elles.

croît, il poserait sans nul doute le problème des stocks existants des produits qui seraient supprimés de la liste.

La suppression du plasma sec, du PFC et du PDC au profit de l'albumine et celle des cryocongelés au profit des concentrés chauffés priverait les ETS non fractionneurs d'une part non négligeable de leur chiffre d'affaires, et rendrait sans objet les « *investissements techniques et humains* » effectués par certains. La mesure apparaîtrait d'autant plus injuste et difficile à justifier que les hémophiles provinciaux traités avec des cryocongelés locaux, même poolés, apparaissent moins contaminés que ceux ayant reçu des produits fractionnés. Au niveau du système de santé dans son ensemble, on assisterait à accroissement substantiel du coût de la thérapeutique transfusionnelle pour la sécurité sociale : l'albumine est certes un produit sûr, mais beaucoup plus coûteux que le PFC ou le plasma sec. Une baisse de son prix de cession pourrait mettre en difficulté les centres de fractionnement, qui risquent de subir à moyen terme la concurrence des concentrés de coagulation issus du génie génétique.

De surcroît, le risque résiduel après la mise en œuvre du dépistage de l'anti-LAV n'est pas jugé suffisant par certains membres du RTF pour justifier la disparition des dérivés unitaires inactivables. Pour le Pr Goudemand, le chauffage des concentrés ne vise pas à éliminer ce risque « *exceptionnel* », mais seulement à prévenir une inclusion accidentelle d'un plasma séropositif dans les pools de plasma ; il n'est donc pas favorable à la disparition du cryoprécipité unitaire.

Le chauffage des concentrés n'apporte en outre aucune sécurité pour l'hépatite non-A non-B. Pour les promoteurs traditionnels des cryocongelés, le dépistage de l'anti-LAV et l'absence (ou la limitation) du poolage des plasmas suffisent à justifier le maintien de ce produit, sans doute plus sûr que les concentrés au regard de l'hépatite non-A non-B.

Une fois de plus, le réseau se garde d'attirer l'attention de la DGS sur un problème pour laisser à chaque centre l'autonomie nécessaire pour le résoudre en fonction de sa perception de sa propre situation (cas des produits congelés et labiles produits avant le dépistage), ou pour tenter de le résoudre en interne et proposer sa solution à l'administration (taille des pools de cryolyophilisés).

Les receveurs contaminés et de la protection de leur entourage : un problème insurmontable

Au début de 1985, les premières recherches rétrospectives des receveurs de produits issus de prélèvements sur des donneurs séropositifs et les premiers résultats des dépistages effectués chez les donneurs font apparaître que de nombreuses contaminations transfusionnelles par le

LAV sont sans doute *déjà acquises* : en juin, AM Couroucé les chiffre à 8 000 par an pour l'ensemble du pays[73].

Si ces estimations conduisent le réseau à réclamer d'urgence la mise en œuvre du dépistage, le devenir des receveurs déjà contaminés, et surtout de leur entourage, ne fait l'objet que de de recommandations très sélectives. Le rapport du groupe d'experts réunis par la SNTS juge certes nécessaire de rechercher les receveurs des dons antérieurs d'un donneur reconnu séropositif, mais n'envisage pas un dépistage systématique de toute personne ayant reçu une transfusion sanguine *avant* la mise en œuvre du dépistage sérologique. À la fin de l'année, le groupe de travail « receveurs » mis en place par la SNTS lance une enquête qui ne concerne que le devenir des produits issus de donneurs découverts séropositifs *depuis le 1er août 1985*.

Tous les experts consultés ont jugé nécessaire d'informer le donneur séropositif de son état en raison du risque qu'il fait courir à son entourage (partenaires sexuels, et dans le cas des femmes, éventuel enfant à naître). Un receveur séropositif menace tout autant son entourage qu'un donneur ; et il a pu contaminer un nombre d'autant plus important de personnes que la transfusion contaminante est ancienne. Or, la seule recherche des dons antérieurs d'un donneur découvert séropositif grâce au dépistage systématique ne suffira pas à trouver tous les receveurs contaminés, car tous les donneurs ne sont pas des donneurs réguliers. Toute personne ayant effectué un don contaminant qui ne se présente plus à une collecte de sang après la mise en œuvre du dépistage ne sera pas identifiée, et les receveurs de ses dons antérieurs ne seront pas recherchés[74].

Les recommandations du réseau, reprises par la circulaire du 2 octobre, traitent ainsi de façon très différente le cas du donneur et du receveur et paraissent peu cohérentes[75]. Cependant, un dépistage généralisé des millions de personnes transfusées depuis l'apparition du SIDA présenterait de très grandes difficultés aux ETS et serait particulièrement coûteux. Il comporterait des risques significatifs pour les ETS et pour le réseau, et n'aurait sans doute qu'une efficacité limitée.

- Matériellement, les ETS ne sont guère en mesure d'identifier les receveurs de leurs produits : les dérivés sanguins sont délivrés par les ETS au vu d'une ordonnance nominative,

---

73 À Necker, *un seul* donneur séropositif a, par plusieurs dons depuis 1982, contaminé au moins 7 patients différents. Il faut cependant tenir compte du fait que le virus n'est apparu qu'au début des années 1980 (la contamination a été progressive) et qu'un nombre sans doute significatif de receveurs de transfusion sont décédés des suites de la pathologie qui a nécessité la transfusion.

74 En prison ou dans les quartiers parisiens à risque, une part significative de la collecte est le fait de donneurs occasionnels.

75 Le réseau n'a pas l'exclusivité de l'incohérence sur ce point: le Dr Leibowitch recommande le dépistage systématique en raison du risque de transmission du virus mais juge inutile l'information du donneur séropositif.

mais chacun sait qu'elle n'est pas respectée, et que l'existence de stocks « clandestins » dans les hôpitaux rendra d'autant plus difficile le suivi des transfusions effectuées à partir des distributions des ETS ;

- Alors que les ETS doivent déjà mettre en œuvre le dépistage des dons du sang, le dépistage des receveurs réclamerait des moyens et financiers considérables, dont il n'est pas certain qu'ils seraient pris en charge alors les pouvoirs publics hésitent à considérer le dépistage des dons du sang comme une mesure de santé publique ;
- Un dépistage généralisé ne manquerait pas de jeter une lumière crue sur les risques que comporte la transfusion sanguine, à un moment où la crainte du SIDA provoque dans le public des réactions parfois irrationnelles. Certaines, observées aux États-Unis dès 1983, pourraient totalement bouleverser l'équilibre de la transfusion sanguine en France : exigence de transfusions autologues voire de transfusions dirigées, remise en cause voire refus des transfusions sanguines, diminution importante de la consommation de produits sanguins. De telles réactions mettraient à la fois brutalement en cause l'éthique, la logistique et l'équilibre financier des ETS.
- Cet effort considérable ne permettrait sans doute pas d'identifier tous les receveurs de transfusions, alors que parmi ceux-ci, seule une très faible proportion a été contaminée. Au demeurant, l'impact d'une telle mesure sera sans doute limité : le dépistage ne changera a priori rien au devenir des personnes contaminées, et permettra seulement de préserver, si elles ont un comportement « responsable », leurs partenaires sexuels.
- Si le donneur reconnu comme séropositif lors de son don ne peut mettre en cause l'ETS, il n'en va pas de même du receveur séropositif, contaminé par un dérivé sanguin fourni et produit par le RTF. Des actions judiciaires, du même types que celles qui commencent aux États-Unis, pourraient être lancées contre les ETS. En rappelant assez vigoureusement à l'ordre ces derniers pour leur sélection insuffisante des donneurs, la DGS a évoqué d'ailleurs agité cette menace ; et les études de Cochin pourraient prouver l'impact significatif d'une meilleure sélection sur les collectes en poste fixe sur la réduction du risque[76]. Les ETS sont bien conscients de ce risque judiciaire : le numéro de décembre de la revue de l'ADTS lui est largement consacré.

Il n'est donc pas surprenant qu'au regard des difficultés et des risques qu'elle comporte, le RTF, qui vient pourtant de découvrir au printemps 1985 l'ampleur potentielle des contaminations *déjà* acquises ne propose pas la mise en place d'une enquête *rétrospective* sur l'ensemble des personnes transfusées depuis 1980.

---

76 Le taux de donneurs séropositifs est passé de 0,54% à 0,15% après une meilleure sélection des donneurs.

Lorsque l'ETS vient d'identifier un donneur séropositif, le coût matériel d'une recherche des dons antérieurs est relativement limité, et il serait difficilement justifiable de ne pas rechercher les receveurs des dons antérieurs. La recherche limitée proposée par le RTF représente donc un compromis entre les contraintes pratiques et la nécessité de protéger l'entourage des receveurs séropositifs.

Une expertise menée dans le cadre de l'instruction du juge Bertella-Geffroy montre d'ailleurs qu'en 1985, sur 100 CTS, seuls 53 ont procédé à une recherche des dons antérieurs des donneurs découverts porteurs de l'anti-LAV (OBJ, 1999, p. 415). Même les centres qui découvrent, avec le dépistage, qu'une part importante de leurs donneurs est séropositive (Assistance Publique, centres collectant dans des prisons) ne paraissent pas avoir effectué de recherche rétrospective systématique[77].

Une nouvelle approche du risque infectieux transfusionnel

En 1985, après deux années de relative quiétude, le SIDA fait brutalement irruption dans le système transfusionnel français ; quant à l'hépatite non-A non-B, les études lyonnaise et toulousaine font apparaître l'ampleur du risque, jusqu'à présent largement ignoré ou minimisé. Quels que soient les compromis suscités ou consentis par les responsables du réseau et les directeurs d'ETS au cours de l'année à propos du SIDA, 1985 voit une véritable prise de conscience du risque infectieux post transfusionnel : à la fin de l'année, la SNTS décide de mettre en place un dispositif permanent d'étude et de suivi des infections transfusionnelles. Elle institutionnalise ainsi la structure ad-hoc créée par le Dr Habibi à la demande de la SNTS.

L'expression du Pr Ducos, selon laquelle il faut maintenant préciser que certains cryoprécipités ne sont plus acceptables, peut s'appliquer à l'ensemble du risque infectieux transfusionnel.

LA DGS ET L'ÉTAT : DES PROCESSUS PERTURBÉS

Le SIDA transfusionnel, une conséquence d'un problème plus général ?

En l'absence de données sur le détail de l'activité de la cellule SIDA au sein de la DGS, il est délicat de situer de façon certaine la place qu'occupe le SIDA post-transfusionnel dans ses préoccupations.

On peut cependant noter que 1985 est l'année où l'épidémiologie du SIDA évolue en Europe,

---

77 c'est avéré pour les CTS de Créteil et de la Pitié Salpétrière, ainsi que pour le CTS d'Annecy (OBJ, 1999), dont les directeurs faisaient partie du groupe d'experts de la SNTS. 11,1% des donneurs détenus testés sont séropositifs à Bordeaux et à Marseille, 10,5% à Créteil, 5,3% à Valenciennes (zone de fractionnement de Lille), 4,7% à Evry, 4,5% à Rennes, 1,64% à Tours, 1,63% à Nancy (IGAS-IGSJ, 1999).

avec le signalement de nombreux cas de toxicomanes en Italie et en Espagne : en septembre, ils sont passé de 2% des cas (fin 1984) à 8% des cas européens. Si les toxicomanes atteints du SIDA sont encore peu nombreux en France, la cellule SIDA anticipe une prochaine croissance, et se préoccupe d'assurer l'information des intervenants dans ce milieu. Les dépistages effectués dans certaines prisons où les toxicomanes sont nombreux montrent d'ailleurs que nombre d'entre eux sont séropositifs.

La cellule SIDA réfléchit également à une politique générale de prévention du SIDA, qui limite l'extension de la maladie. La transfusion demeurant à l'évidence une source statistiquement très mineure de transmission de la maladie, et n'étant en outre qu'une conséquence de son extension dans la population, l'essentiel de l'action doit porter en amont, et notamment dans l'information et la prévention des milieux à risque, les homosexuels et les toxicomanes.

La mise en place d'un tel plan d'action est techniquement peu aisée : elle passe par la création de structures d'accueil des malades et d'information des groupes à risque, nécessitant la coordination d'institutions sanitaires hétérogènes (dispensaires antivénériens, centres pour toxicomanes, services hospitaliers) et d'associations diverses. Ce dispositif devrait tenir compte de plusieurs contraintes, en particulier le caractère très stigmatisant du SIDA (d'où la nécessité de garantir l'anonymat du consultant) et le caractère parfois peu conventionnel des milieux dans lesquels il doit s'insérer (toxicomanes). Il devrait aussi comporter des mesures politiquement délicates à prendre, notamment dans une année préélectorale, comme la promotion du préservatif et la libéralisation de la commercialisation des seringues pour éviter le partage d'aiguilles par les toxicomanes ; ces mesures nécessiteraient une modification de la législation existante et susciteraient inévitablement des polémiques.

LES CAS DE SIDA EN FRANCE EN 1985

	USA (11/84)	1/1/85	30/6/85	*30/6/86*
Total cas	*6 921*	260	392	*859*
Homosexuels	*72,8%*	67,6%	68,6%	*70,5%*
Toxicomanes	*17,2%*	1,2% (3)	1,3% (5)	*3,5% (29)*
Homosexuels toxicomanes			0,8% (3)	*1,6%*
Hémophiles	*0,6%*	0,8% (2)	0,8% (3)	*0,5% (2) + 3 péd.*
Transfusés	*1,2%*	1,2% (3)	3,3% (12)	*3,4% (28) + 6 péd.*
« Pas de facteur de risque connu » :		29,2%	27,7%	*19,7%*
dont Haïtiens	*3,6%*	6,9%	7,1%	*5,9%*
dont Africains :		15,0%	13,3%	*6,3%*
Autres	*3,8%*		2,1%	*1%*

Le dépistage systématique des dons du sang

Chronologie (rappel)

début 1985	Premiers dépistages disponibles fin 1984 - donneurs de sang des groupes contrôles des études du groupe de recherche français sur le SIDA : 1/300 et 1/ sur 100, soit 0,5‰ - donneurs de sang de Cochin : 10/2000 soit 5‰ Cas de SIDA post-transfusionnels : 5 dont deux hémophiles
16 janvier	Circulaire aux ETS : l'application stricte de la circulaire de 1983 est nécessaire, la responsabilité des ETS pourrait être mise en cause.
8 février	Dépôt du dossier d'enregistrement du test Abbott au LNS
22 février	Le Monde annonce le début du dépistage systématique dans les ETS
25 février	Le LNS propose de surseoir l'enregistrement du test Abbott et de réclamer des études complémentaires
2 mars	agrément du test Abbott par la FDA
5 mars	Dr Brunet : 6‰ de donneurs séropositifs à Cochin. Le moment de lancer un dépistage systématique n'est pas encore venu : les tests n'ont pas été évalués, des mesures d'accompagnement doivent être définies. Le risque de SIDA transfusionnel est très faible.
7 mars	CCTS : la commission confie l'expertise du dossier SIDA et transfusion à la SNTS (Dr Habibi) Publication de deux cas de contamination chez des enfants thalassémiques à Necker
12 mars	Dr Brunet au Pr Roux : 18 cas de receveurs séropositifs. Il est probable que tous les produits préparés à partir de pools de plasmas de donneurs parisiens sont contaminés.
13 mars	Pr Roux au LNS : surseoir à l'enregistrement d'Abbott en attendant que des études complémentaires en France soient effectuées.
mi mars	Diagnostics Pasteur propose au secrétariat d'État à la santé un programme d'approvisionnement progressif des ETS dans un cadre contractuel national
2 avril	Le sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS juge que le dépistage doit être systématisé le plus rapidement possible et lance une étude comparative des 3 tests disponibles.
4 avril	Le Dr Weisselberg demande que soient étudiés deux scénarios : généralisation ou non du dépistage, et dans le premier cas moyens d'aider DP.
16 avril	DP présente son test à la presse et insiste sur l'absence de faux positifs
mi avril	Diagnostics Pasteur prend contact avec le cabinet de L. Fabius
23-26 avril	Publi-reportage d'Abbott Le sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS demande que les tests soient enregistrés au plus tard avant le 15 mai Le Pr Ducos réclame la prise en charge financière du dépistage
26 avril	J. Weber à F. Gros : Pasteur est opposé à la généralisation dans l'immédiat et demande un contrat cadre pour approvisionner les ETS.
30 avril	J. Biot à L. Fabius : si l'on ne peut pas éviter la généralisation, il faut alors se décider rapidement à mettre en place un plan coordonné qui permettra à DP de disposer une base arrière. L Schweitzer : le dépistage sera trop coûteux ; L. Fabius : j'y suis favorable, préparer les choses en ce sens.

fin avril	DGS : Dr Brunet : examen des deux hypothèses envisagées par le Dr Weisselberg. En tout état de cause, le dépistage n'est qu'un élément d'un dispositif plus global. Mais la non instauration d'un dépistage généralisé sera difficile à assumer. Quant au soutien à DP, techniquement peu réaliste.
2 mai	DGS : Mme Pierre : pas de donneurs séropositifs à Reims. Pour soutenir DP, le subventionner directement.
9 mai	Réunion interministérielle : le dépistage ne s'impose pas au plan sanitaire, mais il ne pourra pas ne pas être généralisé en raison des pressions de l'opinion et des médias. Il faut donc prévoir un plan de soutien à DP et pour ce faire retenir le test Abbott
13 mai	Avis du CNE : il faut informer le donneur séropositif ; réserves sur une diffusion trop rapide du test Abbott.
22-24 mai	Congrès de Bordeaux - 15 cas de contamination post-transfusionnelles, dont 3 SIDA (2 chez des nouveaux-nés). - Cochin : 1,5‰ de séropositifs en collecte en poste fixe, 8,8‰ en collecte de rue depuis janvier.
23 mai	Experts du Conseil de l'Europe : si le dépistage est instauré, nécessité de mesures complémentaires (sites alternatifs, inactivation des facteurs de coagulation, information).
fin mai	rapports des experts de la SNTS : le dépistage sur tous les dons doit intervenir le plus rapidement possible dans tous les ETS. Les 3 tests ont des ont des performances équivalentes. Le taux de séropositivité est de 3,3‰ chez les donneurs de sang.
11 juin	DGS : Pr Roux au Dr Weisselberg : le dépistage et le chauffage sont des mesures urgentes, un mécanisme de conventionnement CNTS-Cnam peut préserver les intérêts de DP
12 juin	Dr Weisselberg à F. Gros: changement d'opinion
14 juin	articles de presse critiquant le retard sur le dépistage alors que se produisent 50 contaminations par semaine
14 au 18 juin	E Hervé à G. Dufoix : devant la campagne de presse, mieux vaut saisir le bénéfice d'une décision sereine et rapide Cabinet à L. Fabius : la mesure est politiquement irrésistible, l'opinion est acquise à la mesure, annonce choc possible.
19 juin	annonce de l'instauration prochaine du dépistage par L. Fabius
21 juin	enregistrement du test Pasteur par le LNS E. Hervé : le dépistage commencera dans les ETS les plus exposé, sera généralisé à la fin de l'été. Pas de mesures financières générales
20 juin - fin juin	Les responsables de la transfusion nationale et d'Île de France réclament la prise en charge financière du dépistage et son application immédiate. Les ETS d'Île de France le mettent en œuvre le 1er juillet.
fin juin-mi juillet	DGS/DSS : recherche d'un mécanisme permettant de réserver une part de marché à DP, dans lequel le CNTS jouerait le rôle de centrale d'achat et serait financé par la Cnam. Le financement ne passerait donc pas par un relèvement général des prix de cession
mi juillet	DSS : DP a obtenu une part de marché de 35%, il n'est plus nécessaire de recourir à un dispositif spécial de financement
23 juillet	arrêtés fixant l'obligation de dépistage au 1er août et augmentant le prix de cession de quelques dérivés sanguins. enregistrement du test Abbott

Une administration prise de vitesse et soumise au lobbying de Diagnostics Pasteur

Début 1985, la perspective d'une mise sur le marché des tests de dépistage du LAV/HTLV-III ne paraît pas encore immédiate. La presse scientifique s'est fait l'écho des difficultés rencontrées par les producteurs américains et Diagnostics Pasteur, qui ne dispose encore que d'une capacité de production très limitée[78], n'envisage pas une mise sur le marché avant l'automne. C'est d'ailleurs à cet horizon que plusieurs grands pays européens (Grande-Bretagne, RFA) envisagent de rendre ce dépistage obligatoire. La DGS n'a jusqu'alors pas été saisie du problème du dépistage des dons du sang par le RTF ; de leur côté, ni les services de Mme Pierre, ni le Dr Brunet ne l'ont réellement examiné.

La question du dépistage apparaît à l'agenda de la DGS sous deux aspects différents :

- l'enregistrement des tests, qui est de la responsabilité du LNS. Il s'agit d'une procédure purement administrative, amorcée par le dépôt de dossier d'Abbott le 8 février.
- l'instauration d'un dépistage systématique des dons du sang : elle implique la DGS et le réseau transfusionnel, et présente des implications financières significatives : traditionnellement, un dépistage est financé par une augmentation des prix de cession, ce qui le met à la charge de l'assurance maladie. C'est l'approbation des tests américains par la FDA le 2 mars qui déclenche le processus de réflexion à ce propos.

Les deux dossiers sont dans une large mesure techniquement indépendants : un test peut être enregistré par le LNS et donc commercialisé sans que le dépistage systématique des dons du sang devienne obligatoire[79].

L'autorisation des tests par la FDA début mars prend la DGS et Diagnostics Pasteur par surprise, alors même que l'annonce prématurée du Monde, le 22 février, vient de mettre le sujet sur la place publique, en louant hautement l'Institut Pasteur et sa filiale Diagnostics Pasteur. Or, début mars 1985, la décision d'instaurer un dépistage n'est pas une décision anodine. Au-delà de son coût, elle constituera la première décision importante de l'État dans le domaine de la lutte contre le SIDA. Ce sera aussi une décision qui fera apparaître que, contrairement aux discours largement tenus jusqu'à présent, le risque de SIDA peut concerner toute la population, indépendamment des groupes à risque. Ce dossier comporte donc une dimension éminemment politique.

---

78 aussi bien en matière première (la production de virus n'a démarré qu'en décembre 1984, après un essai infructueux) qu'en équipements de production (l'unité de Diagnostic Pasteur ne sera opérationnelle qu'à l'automne, la production étant en attendant assurée par la Fondation Pasteur).

79 C'est par exemple le cas des tests de dépistage de l'anti-HBc, pratiqué à Toulouse.

La réticence du LNS à l'égard du premier dossier transmis par Abbott peut s'appuyer sur des arguments d'ordre scientifique. Au même moment, des chercheurs américains, peu convaincus par la méthodologie employée pour mesurer la spécificité et la sensibilité des tests américains, procèdent à des expériences destinées à les évaluer de façon indépendante ; les résultats obtenus, plutôt critiques (et particulièrement à l'égard d'Abbott), seront publiés à partir de fin juin.[80] Mais il n'est guère douteux que la défense des intérêts de l'industrie française n'est pas étrangère à la position du LNS : lorsque Abbott dépose son dossier, le Dr Netter vient de participer à la réunion du 24 janvier consacrée à la réduction des importations de dérivés sanguins. Les réactifs sont également un marché où les importations sont depuis longtemps jugées injustifiées. Enfin, on ne peut non plus exclure une prise en compte, par le directeur du LNS, des enjeux politiques de ce dossier, et le souci de ne pas prendre une décision d'enregistrement qui d'une façon ou d'une autre, pourrait engager ou contraindre pour les pouvoirs publics, notamment sur le plan financier.

Comme l'indique le Dr Escoffier-Lambiotte dans son retentissant article du 22 février, les enjeux financiers des tests de dépistage sont importants. Aux États-Unis, les autorités publiques sont très fortement engagées dans le développement des tests. La prévalence du SIDA aux États-Unis[81], les particularités de son système de transfusion et de production de dérivés sanguins font du dépistage un enjeu réel. Dans ces conditions, les firmes américaines ayant reçu une licence des NIH pour industrialiser les tests disposeront fort probablement d'un large marché dès qu'elles seront en mesure de proposer leurs produits.

La situation est à tous égards différente en France : l'Institut Pasteur est une fondation privée, sa nouvelle filiale de production Diagnostics Pasteur (DP) aussi, et jusqu'à présent les autorités publiques n'ont pas paru faire du SIDA transfusionnel une priorité nationale. En particulier, aucun indice ne laisse penser que l'on s'oriente vers l'instauration d'un dépistage obligatoire. Au contraire, les premières données alarmantes (les dépistages des donneurs de Cochin) n'ont entraîné qu'un léger renforcement de mesures prises près de deux ans plus tôt.

Dans cette situation, **Diagnostic Pasteurs doit agir pour que le problème du dépistage systématique des dons du sang soit inscrit à l'agenda décisionnel, et que les pouvoirs publics définissent une politique volontariste en ce domaine.** L'article très alarmiste du Dr Escoffier Lambiotte, membre éminent de l'establishment scientifique français apparaît ainsi comme l'une des premières manifestations du travail de lobbying que va développer DP.

---

80 Il est impossible de savoir si le LNS est au courant de ces travaux en cours ; mais si la mise en cause des évaluations publiées par les producteurs de tests est légitime pour des chercheurs américains, elle peut difficilement être jugée illégitime lorsqu'elle est, au même moment, le fait de l'administration française.

81 De l'ordre de 40 cas par million d'habitant, contre 6,6 par million dans les pays européens les plus touchés (Danemark et Belgique) début 1985.

Au sein de la DGS, c'est le Dr Brunet, responsable du dossier SIDA qui arrête de facto la première position du ministère[82]. Sa situation est très particulière : membre contractuel de l'administration, médecin épidémiologiste, responsable du centre coordinateur européen de l'OMS récemment créé, il est aussi très proche de l'équipe française de recherche sur le SIDA, qui est loin de se résumer aux trois membres de l'Institut Pasteur qui en font partie.

La position du Dr Brunet dans sa note du 5 mars, qui insiste sur la nécessité de contrôler la qualité des tests industriels et de concevoir le dispositif général dans lequel s'inscrira le dépistage apparaît comme le résultat du doute du scientifique, du recul du médecin épidémiologiste, de la méfiance du spécialiste du SIDA devant toute extrapolation alarmiste des données disponibles[83] et peut-être de la suspicion du fonctionnaire serviteur de l'intérêt général devant le lobbying d'une entreprise privée. Comme la plupart des membres du système transfusionnel américain quelques semaines plus tôt, comme le Dr Rozenbaum, il recommande de se garder de toute précipitation.

Si le test de dépistage ne peut jouer qu'un rôle statistiquement mineur de la lutte contre le SIDA, son instauration est une mesure techniquement facile à prendre : les procédures pour la prendre et la mettre en oeuvre sont éprouvées, les institutions chargées de l'appliquer existent et leur légitimité est établie. Elle peut même être, comme aux États-Unis, politiquement payante, puisqu'elle permettra d'éviter l'extension d'une maladie jusqu'alors confinée à des groupes contaminés par des pratiques à risque à l'ensemble de la population, de plus en plus sensibilisée par la presse. Au regard des problèmes de spécificité des tests et des incertitudes sur la signification de la séropositivité, diverses mesures d'accompagnement sont à prévoir, qu'il s'agisse des tests de confirmation ou de l'information du donneur séropositif. Par ailleurs, une annonce précipitée de la mise en place du dépistage systématique dans les seuls ETS risque d'attirer vers eux des donneurs à risque, uniquement soucieux de bénéficier d'un dépistage anonyme, qui dans certains cas ne seront pas identifiés par le test, particulièrement si leur contamination est récente. L'intérêt de disposer d'une structure de dépistage alternative est donc renforcé.

La DGS ne disposant pas de doctrine préétablie à ce propos, le Pr Roux, tout aussi sensible aux importations que le Dr Netter, ne peut qu'endosser les initiatives « conservatoires » du LNS et souscrire au souhait du Dr Brunet d'éviter toute précipitation. Confier l'analyse du problème à un groupe de travail de la SNTS constitue en outre une démarche classique et

---

82 on ne trouve pas trace d'une position des services de Mme Pierre sur ce sujet au début du mois de mars.

83 Dans son article, le Dr Escoffier Lambiotte parle du sang comme possible « *source incontrôlable de contamination de masse* » et évoque une perspective de 300 millions de malades dans les 5 ans. Or, la proportion des cas de SIDA transfusionnels demeure stable.

légitime, qui ne suscite d'ailleurs aucune réaction négative de la part des membres du RTF[84]. Début mars, **le Pr Roux ne dispose d'ailleurs que de peu de données *générales* sur l'ampleur du risque** : les données sur la séropositivité des donneurs de Cochin sont antérieures à la circulaire de janvier (elles l'ont d'ailleurs en partie motivée) ; quant aux receveurs parisiens, le Dr Brunet, dans sa note du 12 mars, lui signale certes des cas de séropositivité et deux lymphadénopathies, **mais ne mentionne pas de cas de SIDA post-transfusionnel[85].** Au demeurant, il ne fournit que des données brutes, sans formuler de recommandations particulières.

Le rapport demandé à la SNTS sur les mesures à prendre redonne du temps et donc des marges de manœuvre aux différents acteurs. Elle manifeste le fait que les pouvoirs publics étudient le dossier. Elle permet au Dr Brunet de tenter d'obtenir la mise en place d'un dispositif plus général de lutte contre le SIDA. Cependant, cette accalmie n'est que de courte durée : quelques jours après, Diagnostics Pasteurs fait intervenir les cabinets ministériels. Ce faisant, il transforme notablement les enjeux pour les membres de la DGS.

Les enjeux du dépistage pour Diagnostics Pasteur : obtenir un engagement de l'Etat qui lui assure une base arrière pour son offensive commerciale à l'étranger

Nouvel entrant sur le marché des réactifs où Abbott occupe une position solide, Diagnostic Pasteur est en effet dans une situation difficile. Il a besoin d'une base nationale pour mener sa stratégie d'exportation, mais sa capacité de production est encore très limitée, et devrait le rester jusque fin 1985. Soucieux de préserver les chances de son test, il s'efforce de promouvoir une instauration du dépistage mais surtout un mécanisme d'organisation du marché national lui garantissant une part significative du marché en France sans baisse de prix excessive : le libre jeu de la concurrence entre le leader et le nouvel entrant entraînerait à coup sûr un laminage des prix, les CTS, très largement indépendants pour leur politique d'achat, étant très sensibles à ce critère. Comme le montrent les scénarios de J Weber, DP juge que sa référence française sera trop limitée si le dépistage est instauré sans organisation autoritaire préalable du marché par le ministère[86]. Difficile à définir et à mettre en œuvre au regard du droit

---

84 Cependant, cela représente une marque de confiance : la DGS demande conseil aux responsables des ETS qu'elle vient assez vigoureusement de rappeler à l'ordre moins de deux mois plus tôt.

85 À la CCTS au contraire, il a signalé que l'on compte désormais 7 cas de SIDA post-transfusionnels, donnée qu'il qualifie d'inquiétante. Le Dr Brunet adapte ainsi l'information à son destinataire : des données inquiétantes pour des transfuseurs trop timorés pour risquer d'effrayer les donneurs avec un questionnaire, des données moins inquiétantes au DGS à qui l'on a recommandé une réflexion et des analyses complémentaires avant la mise en œuvre du dépistage.

86 ce que confirme d'ailleurs le Dr Habibi dans une interview le 9 avril : l'étude de la SNTS est destinée à *« définir des techniques et une structure de référence totalement dégagée des pressions éventuelles qui pourraient s'exercer et [...] permettre de choisir en toute liberté et en toute sécurité »*

existant, des habitudes d'indépendance des ETS et du positionnement de son test[87], une telle organisation nécessite à l'évidence une intervention politique ferme et un certain délai de conception.

La problématique pour DP est complexe. Il lui faut d'abord convaincre les pouvoirs publics de rendre le dépistage obligatoire et à en assurer le financement : c'est le seul moyen de disposer d'un marché suffisant. Si le dépistage n'est pas obligatoire, certains CTS, se jugeant peu exposés, risquent de ne pas y procéder. Si le financement n'est pas pris en charge, les CTS choisiront évidemment le test le moins coûteux. Surtout, **ce n'est que si le test est rendu obligatoire et pris en charge que l'État pourra prendre des mesures contraignantes pour les CTS.** Mais cet objectif ne suffit pas. Il faut en outre que ses modalités d'application et surtout le calendrier de mise en œuvre du dépistage tiennent compte des contraintes et des intérêts de DP. Deux impératifs qui s'avèrent difficilement conciliables doivent être respectés : empêcher le libre jeu de la concurrence avec Abbott, et être compatible avec le rythme de montée en puissance de la production de DP[88].

Au printemps 1985, le meilleur scénario pour DP est le suivant : annonce *rapide* de l'instauration du dépistage obligatoire qui serait mis en œuvre de façon *progressive*, avec une première phase (pour les centres, les produits, les receveurs ou les donneurs les plus exposés), suivie d'une généralisation à tous les dons *au moment où les capacités de DP lui permettront de fournir* la part du marché qu'il souhaite détenir, la livraison des tests et leur tarification se faisant dans le cadre d'un contrat global entre les ETS et Diagnostic Pasteurs imposé par les pouvoirs publics[89]. En revanche, si la pression du public, des médias ou des ETS conduisent à instaurer dans l'urgence un dépistage *immédiat* de *tous* les dons, DP, « *[n'ayant] pas eu les délais qu'il souhaitait, ne [pourra] pas livrer* » et devra abandonner l'essentiel du marché à Abbott[90].

---

87 plus complexe à utiliser, plus coûteux à l'achat, nécessitant l'acquisition de nouveaux matériels par les ETS, le test DP ne réduit pas significativement, on l'a vu, le taux de faux positifs, ce qui était le "plus produit" largement mis en avant face aux concurrents américains. Il est donc particulièrement mal placé, ce qui rend d'autant plus important le soutien des pouvoirs publics.

88 d'autant plus que seule une partie de la production sera destinée au marché français, l'objectif commercial essentiel étant les marchés internationaux, sur lesquels il faut être le plus rapidement possible présent.

89 Ce schéma d'un dépistage progressif ou non systématique est d'ailleurs adopté dans plusieurs pays (États-Unis, Belgique, où seuls les nouveaux donneurs sont testés). Fin mars, DP peut être favorable à une annonce du dépistage dès le 15 avril (4ème scénario de J. Weber) *si la généralisation de ce dépistage à tous les dons n'intervient qu'ultérieurement, suivant un calendrier préétabli.* Au mois d'avril, plusieurs journaux indiquent que le ministère s'interroge sur la nécessité de généraliser immédiatement le dépistage à *tous* les dons ou à *tous* les centres.

90 C'est la complexité de la situation stratégique de DP qui rend en apparence confuses ses différentes manœuvres. DP est effectivement favorable à la définition la plus rapide possible d'une politique nationale de dépistage lui garantissant une part de marché et des revenus suffisants pour appuyer sa stratégie internationale. La prise en charge du coût du dépistage est un enjeu important, comme la définition d'un programme d'achat respectant ses contraintes de production.

Par rapport à son concurrent Abbott retenu au LNS, **l'enjeu pour DP n'est donc pas de retarder la date d'instauration du dépistage, mais au contraire d'obtenir le plus rapidement possible un engagement de l'État sur le dépistage et ses modalités d'application.** Le dépôt précoce du dossier Abbott et surtout l'autorisation de ce test par la FDA représentent une contrainte pour Pasteur : il lui laisse peu de temps pour emporter la décision des pouvoirs publics. D'où l'importance des manœuvres de retardement du LNS, qui laissent à l'État le temps de décider.

Le dépistage, une mesure politiquement inévitable imposée à l'administration

Faut-il instaurer un dépistage systématique des dons du sang ?

La mobilisation du cabinet d'E Hervé puis de celui du premier ministre par Diagnostics Pasteur restructurent l'agenda de la DGS et augmentent significativement les enjeux du processus de décision. La question, explicitement posée par le Dr Weisselberg à la DGS le 4 avril, est double : **face aux pressions, notamment de Pasteur, faut-il ou pas instaurer rapidement un dépistage obligatoire et systématique ? Si oui, comment favoriser DP ?**

La restructuration de l'agenda n'est que partielle : la question de la nécessité d'instaurer un dépistage systématique n'est pas encore tranchée, elle est même à l'examen, sous-traité au groupe d'experts de la SNTS. En revanche, si la réponse est positive, la *« stratégie industrielle »* devient un impératif politique pour les fonctionnaires de la DGS: **le dispositif devra désormais prendre en compte l'impact sur la part de marché de DP.**[91] À l'inverse, une réponse négative à la question du dépistage est un moyen de se débarrasser de cette problématique de soutien à DP[92].

Fin avril, l'opinion du Dr Brunet n'a pas fondamentalement évolué : les incertitudes sur la qualité des tests lui paraissent certes levées mais l'instauration du dépistage systématique des dons du sang ne lui paraît pas une mesure à prendre de façon urgente[93]. Responsable du dossier SIDA, il évalue le dépistage des dons du sang *en tant que moyen de réduire la progression générale de la maladie SIDA*. À cette aune, **son rapport coût/efficacité peut paraître élevé,** notamment si l'on s'en tient aux cas de SIDA transfusionnels déclarés[94], et ce d'autant

---

91 Ce phénomène n'est pas propre au dossier « dépistage du SIDA ». Dans toute administration, une intervention du cabinet constitue une irruption dans les processus en cours : la demande du cabinet doit, d'une façon ou d'une autre, être prise en considération.

92 Apparaît là un contresens fréquemment observé dans de nombreuses analyses de « l'affaire du dépistage » : le ministère ne retarde pas le dépistage pour favoriser DP, puisque l'option « pas de dépistage », qu'il estime digne d'examen, ne fournirait aucun moyen juridique pour favoriser DP.

93 Si l'examen des deux hypothèses (généralisation ou non du dépistage) correspond à la demande du cabinet, sa conclusion relativise l'intérêt du dépistage, surtout s'il s'agit d'une mesure isolée.

94 Les statistiques changent si l'on tient compte des séropositifs, mais comme la signification de la séropositivité est très ambiguë...

plus que le chauffage va réduire le risque pour les hémophiles, population la plus exposée. Le dépistage peut aussi apparaître comme un moyen pour les ETS d'éviter de renforcer une sélection des donneurs qui demeurera pourtant indispensable, puisqu'aucun test sérologique n'est jamais sûr à 100%, et que l'on peut craindre un afflux de donneurs à risques désireux de bénéficier du test. L'irruption de la « problématique industrielle » de DP confirme le poids des éléments non strictement sanitaires dans ce dossier. Pour le Dr Brunet, *la généralisation du dépistage paraît difficilement évitable pour des raisons politiques*[95] *et sans doute industrielles*[96], mais il insiste sur le fait qu'elle ne résoudra pas le problème de la diffusion du SIDA, et n'éliminera pas totalement celui du SIDA transfusionnel. En tout état la mesure doit s'inscrire dans un plan plus global de lutte contre le SIDA qui reste encore largement à définir. Dans ce contexte, le dépistage peut constituer une opportunité pour le Dr Brunet : celle de justifier est la nécessité, rappelée par la presse scientifique internationale, de mettre en place des lieux de dépistage alternatifs. Ces lieux pourraient constituer un embryon de structure de suivi et de conseil des groupes à risque et des malades.

Si le Dr Brunet replace le problème du dépistage dans le cadre général de la lutte contre le SIDA, les services de la DGS chargés de la transfusion pourraient avoir une vision du dossier plus focalisée sur l'intérêt d'une prévention du SIDA transfusionnel. Mais Mme Pierre et le bureau Transfusion, sans capacité d'expertise propre, éprouvent manifestement des difficultés à se faire une idée autonome de la situation[97]. Se reposant sur les experts du RTF, ils se cantonnent à un rôle de préparation administrative de la mise en œuvre et de chiffrage des mesures qui seront recommandées. Sur l'instauration du dépistage, Mme Pierre s'abstient de prendre nettement position : les résultats du dépistage expérimental mené à Reims *« tempèrent »* ceux de Cochin, le réseau transfusionnel est favorable au dépistage immédiat mais il convient d'attendre l'avis des experts européens, fin mai[98]. Ce n'est que sur la « stratégie industrielle » qu'elle exprime une opinion nette (organiser le marché est irréaliste) et formule des propositions (subvention directe à Pasteur, passation d'un marché national). Mais ses services font encore preuve d'attentisme ; ce n'est que lorsque le dépistage sera sur le point d'être institué

---

95 *« la survenue de nouveaux cas [de SIDA] post-transfusionnels, certaine quelle que soit la stratégie développée [dépistage ou non] sera difficile à assumer si le dépistage n'est pas réalisé »*

96 Il note que le Danemark, où il n'existe pas d'industriel national, n'envisage pas un dépistage systématique ; le nombre de SIDA par habitant est alors, dans ce pays, supérieur à ce qu'il est en France. Son scepticisme sur la possibilité technique de favoriser DP est manifeste.

97 Une preuve en est d'ailleurs la lenteur avec laquelle Mme Pierre établit la position de ses services : elle signe le 10 mai une note réclamée le 16 avril sur un sujet qui fait presque la une des médias et que suit de près le cabinet...

98 début mai, Mme Pierre n'insiste pas davantage sur l'urgence de la mise en place du dépistage que le Dr Brunet. À cet égard, l'ordonnance du juge Bertella-Geffroy paraît beaucoup surestimer les différences entre les deux positions.

qu'ils mettront à l'étude avec la direction de la sécurité sociale les modalités concrètes de son financement, dont il est pourtant certain qu'il sera délicat à mettre en œuvre.

De son côté, le LNS a vite réalisé qu'il s'était engagé sur une voie délicate : Abbott lui ayant fourni les documents complémentaires demandés, le Dr Netter ne dispose à partir du 19 mars et a fortiori du 25 avril, d'aucune base légale pour ne pas délivrer l'enregistrement. Il lui faut donc obtenir des directives qui dégageront sa responsabilité : c'est l'objet de ses multiples courriers à la DGS et au cabinet, qui contribuent à renforcer le sentiment de pressions exercées sur les décideurs autour de ce dossier.

Un scénario progressif que les inquiétudes du réseau transfusionnel et les pressions d'Abbott rendent irréaliste

La prise de conscience de la réalité et de l'ampleur du risque transfusionnel par le RTF conduit ce dernier à réclamer de façon de plus en plus insistante l'instauration rapide d'un dépistage obligatoire financé par une augmentation des prix de cession. Abbott soutient visiblement ces efforts, notamment en finançant le gros dossier d'information dans le Quotidien du médecin où intervient en particulier le président de la SNTS. La situation du Pr Ducos peut alors apparaître fort ambiguë : après avoir contribué à l'évaluation du test Abott en France, il participe à la promotion commerciale de la firme. DP a beau jeu de mettre en cause l'objectivité de ses appels à une généralisation rapide du dépistage.

Début mai, le Pr Roux se retrouve dans une situation difficile. Comment concilier les demandes des cabinets et celle du RTF, sous le regard des médias ? Avoir délégué à la SNTS la réflexion sur le dépistage s'avère désormais une contrainte : les intérêts des ETS et de DP étant largement opposés[99], il est peu probable que le rapport Habibi, qui sera rendu public au congrès de Bordeaux, facilite le pilotage « astucieux » réclamé par les cabinets ministériels en cas d'instauration du dépistage. En effet, **répondre aux attentes de DP reviendrait à instaurer, au moins temporairement, une transfusion à deux vitesses ;** si le ministère l'imposait, il n'est pas certain que les ETS l'accepteraient avec discrétion, d'autant plus qu'après Atlanta et la recommandation de l'OMS, l'intérêt des médias et sans doute de l'opinion pour le dépistage s'est renforcé.

Si le dépistage est instauré, il ne pourra donc être que systématique, *sur tous les dons et dans tous les ETS,* et il ne sera guère possible de contraindre les ETS à privilégier le test Pasteur[100]

---

99 En dépit d'un point de convergence important : la volonté de voir le dépistage pris en charge par l'État, ce qui sera possible s'il est rendu obligatoire. Quoique ayant des intérêts opposés, DP et le RTF font tous deux pression sur les pouvoirs publics sur ces points précis.

100 Une solution suggérée par la DGS n'est pas retenue, et on n'a pas trouvé trace de son examen au niveau des cabinets : celle d'une subvention directe à DP pour lui permettre d'aligner son prix sur celui d'Abbott.

s'ils ont le choix ; d'autant plus que DP ne vise pas la totalité du marché, qu'il ne pourrait pas fournir. Le scénario progressif souhaité avec insistance par Jean Weber devient donc irréaliste.

Un nouvel impératif : trouver le moyen d'aider Pasteur pour « rentabiliser » une décision inévitable mais pas encore annoncée.

La réunion interministérielle du 9 mai et les notes qui la préparent représentent une synthèse de la perception du problème par les cabinets ministériels. Les participants sont unanimes à considérer que ***l'instauration d'un dépistage systématique est une mesure dont le coût n'apparaît pas justifié par les avantages obtenus,*** ni pour réduire la diffusion du SIDA (la contamination se fait d'abord par voie vénérienne), ni pour réduire les infections post-transfusionnelles (la fréquence des hépatites post-transfusionnelles est bien plus élevée)[101]; en outre, la prise en charge psychologique et médicale des donneurs reconnus séropositifs se heurtera à des difficultés insolubles en l'état actuel des connaissances. Mais ***les autorités seront plus ou moins rapidement contraintes de prendre cette décision sous la pression des médias, des producteurs et des ETS***[102]. Dans ces conditions, le dépistage étant à terme inévitable, **favoriser DP représente, *de façon accessoire,* un moyen de "rentabiliser" partiellement le coût de la mesure**, un gain marginal[103].

Dans une large mesure, **la décision d'instaurer le dépistage systématique est implicitement prise dès le 9 mai : elle est *inévitable*, et le premier ministre s'y est déjà montré favorable**[104]. Seule la date de l'annonce publique n'est pas fixée : comme cette décision n'est pas prise comme une mesure de santé publique, **il n'y a pas d'urgence à l'annoncer**[105]. Aux yeux de tous les participants, il est clair que cette annonce dépendra de deux facteurs *indépendants* : le montage d'un dispositif permettant de préserver les intérêts de DP *ou un accroissement devenu insupportable des pressions externes du RTF, des médias et de l'opinion publique.* **L'enjeu, si l'on veut par ailleurs favoriser DP, est donc de définir au plus vite**

---

101 La position du Dr Weisselberg à cette réunion s'inspire certes de celle du Dr Brunet, mais sans doute aussi des déclarations relatives à l'hépatite faites dans la presse par le Pr Trépo et le Dr Smilowici.

102 Les médias, qui agissent sur l'opinion publique, et auxquels sont naturellement sensibles les cabinets ministériels, sont les plus souvent cités : J. Biot dans sa note du 30 avril au premier ministre, F. Gros dans sa note du 13 mai au premier ministre,

103 La nuance n'est pas négligeable : les cabinets ministériels ne décident pas de soutenir DP au mépris de la santé publique *puisque la décision d'instaurer le dépistage n'apparaît pas comme une mesure de santé publique.*

104 mention manuscrite sur la note de J. Biot, contre l'avis de son directeur de cabinet, qui jugeait prohibitif le *« coût d'une vie ainsi sauvée »*.

105 À cette date, le sentiment d'urgence sanitaire n'est pas général : dans Paris-Match, L Montagnier vient de considérer assez benoîtement *« qu'il s'agit d'une période désagréable pour les receveurs »*. Le comité d'éthique exprime *« des réserves sur une possible et trop rapide diffusion »* du test Abbott en raison du manque de disponibilité de tests de confirmation.

le dispositif avant que l'on ne puisse plus résister aux pressions. En fait, la réunion interministérielle entérine cet objectif secondaire. La seule décision explicite prise le 9 mai (retenir le test Abbott) doit donner à l'administration le temps de concevoir le dispositif ; elle est d'ailleurs conforme aux instructions de L. Fabius (préparer les choses en laissant la décision ouverte).

Le raisonnement coût/avantages à l'œuvre dans les cabinets ministériels s'inscrit bien dans une logique somme toute classique de rationalisation d'un choix budgétaire, *mais certaines données importantes pour établir le bilan font cependant défaut* : si, le 9 mai, on chiffre bien à 4 le nombre de cas de SIDA post-transfusionnels et jusqu'à 10 000 celui des donneurs séropositifs, **aucune évaluation du nombre de cas de SIDA post-transfusionnels évités à l'avenir** n'est présentée ni évoquée. Aucun complément d'information n'est d'ailleurs recherché à ce sujet, *puisque la décision est déjà prise pour une autre raison* : la pression, à terme irrésistible, de l'opinion et des médias.

Dans ces conditions, à partit du 9 mai, **toute position favorable à l'instauration *rapide* du dépistage pour des raisons de santé publique doit prévoir un dispositif pour préserver les intérêts industriels de Pasteur** présentant un minimum de crédibilité[106]. Aussi, lorsqu'il réclame au cabinet, début juin, que le dépistage soit décidé avant le 20 juin, le Pr Roux suggère-t-il un mécanisme de régulation du marché impliquant des achats groupés par l'intermédiaire du CNTS. Il n'en détaille pas les aspects opérationnels : ceux ci n'ont pas encore été étudiés[107].

C'est aussi à ce moment que la presse, qui jusque là rendait compte de façon assez détachée des enjeux industriels et commerciaux de la « bataille des tests » perd soudain patience et stigmatise l'attentisme du gouvernement et ses évidents motifs protectionnistes. On entre ainsi dans le 5ème scénario de J. Weber, où les décideurs politiques sont à la merci de la moindre déclaration alarmiste, informant le public non pas d'un hypothétique *« accident de trottinette »* mais de cas bien réels de SIDA post-transfusionnel chez deux nouveau-nés de l'hôpital Cochin... Aucun dispositif de protection des intérêts de DP n'est encore opérationnel, mais le second critère de décision s'impose désormais aux cabinets ministériels : celui de

---

106 Dans ces circonstances où le niveau politique de l'administration impose sa définition du problème et les critères de décision qui en découlent, l'ampleur des développements consacrés par un fonctionnaire à la « stratégie industrielle » manifeste moins son accord avec cette définition du problème que l'importance qu'y attache son destinataire. De façon paradoxale, plus un acteur sera convaincu de la nécessité de mettre en œuvre le dépistage pour des raisons sanitaires, plus il devra investir d'énergie pour résoudre le problème « industriel »...

107 Cette solution a été évoquée dès le 10 mai par Mme Pierre. Sans aucun précédent, bien plus complexe à mettre en œuvre qu'une subvention directe à Pasteur proposée à plusieurs reprises par Mme Pierre, sa mise en œuvre n'a pas été étudiée avant fin juin.

l'**impact politique de la décision (ou, en l'occurrence, de la non décision)** dans l'opinion publique. La préservation des intérêts de DP paraissant possible avec un accord CNTS-CNAM, ce critère politique fait finalement pencher la balance à propos du dépistage[108]. De façon assez paradoxale, c'est un événement annexe, l'accord signé entre Pasteur et Transgène pour le développement du vaccin contre le SIDA, qui fournit à F. Gros une occasion de relancer le premier ministre sur le dossier du dépistage et provoque finalement l'intervention de Laurent Fabius à l'Assemblée nationale.

Un problème "industriel" résolu indépendamment des efforts des acteurs...

L'intervention du premier ministre du 19 juin, **qui annonce un dépistage généralisé *mais ne s'engage sur aucune date et sur aucune modalité de mise en œuvre,*** permet de diminuer la pression médiatique tout en laissant ouvertes toutes les options relatives au calendrier de mise en oeuvre et à la répartition du marché. **Elle redonne ainsi du temps aux acteurs pour concevoir le dispositif de soutien à DP.** Le recours à un *troisième* avis d'experts sur l'information du donneur séropositif fournit une justification à ce nouveau délai[109].

Alors que le RTF manifeste son incompréhension devant l'absence de mesures concrètes, particulièrement en matière financière, l'opérationnalisation du dépistage se fait dans une grande confusion. L'idée d'une mise en œuvre progressive du dépistage réapparaît : un premier projet d'arrêté prévoit d'accorder jusqu'au 1er octobre aux ETS pour sa mise en place, le relèvement des tarifs de cession intervenant immédiatement[110]. Outre la mauvaise volonté des affaires sociales à financer la mesure, la mise en place du dispositif CNAM-CNTS suggéré par la DGS s'avère complexe : aux problèmes strictement juridiques s'ajoute le souci de l'Assistance Publique de conserver son indépendance, ce qui conduit la conduit à suggérer un mécanisme alternatif.

Une décision si particulière, **concession politique aux angoisses du grand public, prise sous la contrainte**, ne peut guère susciter l'enthousiasme de l'administration, particulièrement de celle qui devra en assurer le financement. Dans un contexte d'austérité budgétaire accrue, il n'est pas étonnant que le ministère des affaires sociales, chargé du financement, adopte une position particulièrement stricte. Si le refus d'une augmentation des prix de ces-

---

108 La note du 12 juin du Dr Weisselberg, qui modifie sa position antérieure en raison de nouvelles données épidémiologiques *ne précise pas ces dernières* ; au titre des inconvénients d'une décision retardée, il n'évoque que la perte du bénéfice politique de la décision et l'impact négatif sur la part de marché de Pasteur. Cette note est transmise par F. Gros au premier ministre *« pour l'aider à prendre sa décision »*.

109 Paradoxalement, les positions du Dr Leibowitch, promoteur du dépistage très présent dans les médias mais défavorable à l'information du donneur, qui est l'un des seuls à s'opposer à l'opinion des experts jusqu'alors consultés, peuvent justifier cette nouvelle expertise.

110 C'est ce qui s'est passé en 1971 : l'arrêté instaurant le dépistage de l'HBsAg accordait deux mois aux ETS, le relèvement des tarifs intervenant immédiatement.

sion n'apparaît en définitive pas tenable, en revanche, ceux d'une augmentation des moyens humains des ETS hospitaliers et plus encore d'une inscription des tests à la nomenclature des actes biologiques, permettant un large accès au dépistage en dehors du don du sang, sont maintenus.

L'annonce du premier ministre, immédiatement suivie de l'enregistrement du test Elavia, le 21 juin, ont ouvert aux ETS la possibilité politique et légale de mettre en place le dépistage. Pour un ETS désireux de prévenir le risque de transmission du LAV/HTLV-III, choisir le test Pasteur comporte certes un risque financier, mais relativement limité : DP faisant à l'évidence l'objet de tous les soins des autorités, on peut espérer que son test sera rapidement pris en charge.

Alors que l'administration tente vainement de mettre en place le dispositif de garantie de la part de marché de Pasteur, **la mise en œuvre du dépistage par les centres les plus pressés de le faire conduit finalement au résultat recherché.** C'est en effet la constatation, mi-juillet, que DP a effectivement atteint la part de marché souhaitée avant même que le dispositif ait été défini qui interrompt la recherche d'une solution impossible. La DGS peut donc, soulagée, en revenir à des modalités plus routinières pour l'application du dépistage et son financement. S'agissant de la mise en place de lieux de dépistage alternatifs, le Dr Brunet n'obtient qu'une mesure de compromis : l'ouverture d'au moins une consultation spécialisée dans chaque département, où le dépistage sera gratuitement effectué mais sans que soit garanti l'anonymat du consultant.

Là encore, il n'est pas sans intérêt de constater que c'est un événement très mineur, la visite qu'effectue le ministre dans un hôpital parisien, qui détermine la date d'annonce des décisions.

Plus fondamentalement, **l'objectif secondaire de préserver une part de marché pour DP, quoique atteint, l'a paradoxalement été presque indépendamment de la volonté et des efforts des acteurs.**

L'effet émergent apparaît de ce résultat très frappant. La stratégie de DP (4ème scénario de J. Weber) était d'obtenir *très vite* une décision instaurant un dépistage obligatoire et sa mise en oeuvre *progressive* dans le cadre d'une répartition autoritaire du marché. Mais elle s'est heurtée immédiatement heurtée à la réticence de la DGS et des cabinets ministériels, peu convaincus, sur la base d'un calcul coût/avantages, de l'intérêt sanitaire du dépistage. Jusqu'à début mai, l'État résiste donc au lobbying intensif de DP. Ce n'est que lorsque le dépistage *généralisé* apparaît *politiquement* inévitable, début mai, que le soutien à Pasteur devient un objectif

légitime pour les cabinets ministériels[111]. Les difficultés techniques à opérationnaliser cette décision de soutien, sans précédent applicable, et les conflits bureaucratiques auxquels ce processus donne lieu sont source de retards, qui représentent une contrainte de plus en plus forte pour les acteurs, puisqu'ils accroissent la pression exercée par l'environnement, pression d'ailleurs toujours perçue en termes *politiques*. Rétrospectivement, ces délais (entre le conseil interministériel et l'annonce du premier ministre, et surtout entre cette annonce et la publication des arrêtés) ont bien permis de garantir la part de marché souhaitée par Pasteur. Mais dans l'esprit des décideurs, **ces délais seuls ne pouvait suffire à obtenir ce résultat, puisque pendant toute cette période, ils ont cherché de façon de plus en plus frénétique le moyen technique d'y parvenir.**

En d'autres termes, **les délais ne sont pas le fruit d'un choix conscient des acteurs de faire traîner les choses, mais au contraire le résultat involontaire de leur incapacité à trouver la solution urgente qu'ils cherchaient[112].** Ultime paradoxe, le sentiment d'urgence, réel, était lié non pas à la situation sanitaire, mais à la situation concurrentielle de DP.

Un processus largement perturbé où une définition du problème en terme de sécurité transfusionnelle ne parvient pas à s'imposer

Le modèle traditionnel d'innovation réglementaire du RTF, selon lequel la DGS entérine une mesure demandée à l'unanimité par les instantes représentatives du RTF apparaît fortement perturbé par les spécificités que présente le SIDA, maladie rare, fatale, surmédiatisée et source de nombreux fantasmes, et par l'irruption des impératifs commerciaux de Diagnostic Pasteurs. Alors que le RTF va conclure à la nécessité de rendre le dépistage obligatoire, le lobbying de Pasteur conduit à approfondir l'éventualité de sa non instauration, et, en introduisant les cabinets ministériels dans le processus de décision, rompt le face à face habituel entre la DGS et ses experts transfusionnels. Quant aux exagérations médiatiques, elles conduisent le Dr Brunet à faire preuve de beaucoup de rigueur dans l'analyse des avantages et des inconvénients du dépistage et à refuser des extrapolations fondées sur des données fragmentaires et partiellement ambiguës[113].

---

111 Le passage d'un dépistage progressif à un dépistage généralisé rend le soutien à Pasteur encore plus nécessaire, mais aussi beaucoup plus complexe à opérationnaliser.

112 Les pressions exercées sur l'AP-HP et les grands centres de fractionnement qui aboutissent à ce résultat ne sont que des pis-allers tant que la recherche d'un système organisé de répartition du marché se poursuit.

113 Ni les promoteurs, ni les adversaires du dépistage systématique des dons du sang ne se livrent à un réel bilan coût/avantages, *notamment en termes de cas de SIDA post-transfusionnels évités*. Au moment où les décisions sont examinées, fait notamment défaut une estimation de la prévalence de l'anti-LAV chez les donneurs de sang, en dehors de quelques échantillons parisiens et provinciaux très réduits ; d'autre part, les incertitudes sur l'histoire naturelle de ce qui apparaît comme une maladie d'évolution lente sont grandes.

N'ayant jamais prêté réellement attention au problème plus général des maladies transmissibles par transfusion sanguine, les services de la DGS en charge de la transfusion sanguine ne disposent ni de données d'ensemble sur le risque de SIDA transfusionnel, ni d'outils d'analyse du risque, ni d'une doctrine d'action en ce domaine. Dépendant du Dr Brunet ou des expertises du RTF, ils ne sont donc pas en mesure de bâtir rapidement une position autonome et ferme sur le dépistage.

Quant aux décideurs politiques, ils ne disposent que de très peu d'éléments factuels : les quelques données disponibles ne leur sont pas transmises. Cette absence de données brutes donne l'impression de deux mondes évoluant chacun suivant leur propre logique, et très faiblement connectées : la sphère administrative travaille sur des problématiques techniques, la sphère politique prend position sur des problématiques politiques, les cabinets ministériels servant plus ou moins bien d'interface. S'agissant du dépistage, l'absorption d'incertitude apparaît maximale.

De façon générale, l'absence de données épidémiologiques générales et les incertitudes qui demeurent sur le SIDA, la forte médiatisation de cette maladie, le lobbying de plus en plus pressant des producteurs rendent malaisé la définition du problème du dépistage en termes de santé publique. Jusqu'au 14 juin, la presse traite du dépistage sous l'angle de la compétition industrielle beaucoup plus que sous celui de la santé publique. Le promoteur le plus médiatique du dépistage, le Dr Leibowitch est un collaborateur scientifique du Pr Gallo, qui mène également campagne en faveur du dépistage. Le silence prolongé des membres de l'équipe française de recherche sur le SIDA à propos de ce problème[114] ne peut que rendre plus visible l'activisme d'Abbott, et conduire à considérer tout appel en faveur d'une généralisation rapide du dépistage comme du lobbying commercial d'une firme liée à l'équipe américaine.

Le traitement des hémophiles et la période transitoire

À la différence du dépistage, sujet que les enjeux politiques et économiques, ainsi que l'attention des médias, ont rendu très sensible, le problème du chauffage des concentrés antihémophiliques fait l'objet d'une attention bien moindre de la part de la DGS. Elle s'en remet de façon très nette aux fractionneurs et au principal d'entre eux, le CNTS, qui assure également l'animation du groupe de coordination transfusion-hémophiles.

Chronologie (rappel des principales dates)

24 janvier	Réunion sur les importations de dérivés sanguins au ministère ; elles sont trop coûteuses

[114] À l'exception du Dr Rozenbaum, très nettement *défavorable* à l'instauration du dépistage.

30 janvier	Le Dr Garretta informe la DGS (Mme Pierre) de la signature de l'accord avec Immuno, et de la disponibilité des produits chauffés d'ici fin 1985
2 février	publication de l'étude Hemophil T
7 mars	CCTS : la commission confie l'expertise du dossier SIDA et transfusion à la SNTS (Dr Habibi)
12 mars	Dr Brunet au Pr Roux : Il est probable que tous les produits préparés à partir de pools de plasmas de donneurs parisiens sont contaminés.
avril	publication de l'étude franco-belge : 59% de séropositifs chez les hémophiles de Necker
5 avril	Le sous groupe « inactivation virale » du groupe d'experts de la SNTS (Dr Allain) considère que les pools de plus de 500 donneurs sont statistiquement contaminés. Les essais cliniques sur les produits chauffés français seront menés d'ici juin (avec un groupe témoin traité avec des produits non chauffés). G Toussaint (DGS) fait partie de ce sous-groupe.
9 mai	Le Dr Garretta informe la DGS (Mme Pierre) de la contamination des hémophiles (50%) et du plan d'urgence destiné à distribuer des concentrés chauffés dès juillet (ce qui nécessite la sous-traitance du chauffage à Vienne) ; il réclame une augmentation des prix de cession
10 mai	Mme Pierre au Dr Weisselberg : 50% des hémophiles sont séropositifs, le chauffage est nécessaire et peut être plus urgent que le dépistage. Deux centres pourront commencer à produire en juillet, cela nécessitera une augmentation des tarifs de cession.
fin mai	transmission au ministère de la « motion du 10 mai » de l'AFH qui demande que *« dans un délai très bref qui ne devrait pas dépasser le 1er octobre, toute cession de produits [non chauffés] soit interdite sur l'ensemble du territoire »* et que des produits inactivés éventuellement importés soient immédiatement disponibles pour les hémophiles séronégatifs. remise du rapport du groupe d'experts de la SNTS : le chauffage est indispensable, le cas des stocks de produits statistiquement contaminés est renvoyé à une décision des pouvoirs publics ; des produits préparés à partir de dons séronégatifs ou des produits chauffés importés doivent être mis à disposition des hémophiles, notamment les séronégatifs
1-2 juin	Assemblée générale de l'AFH. La « motion du 10 mai » est adoptée à l'unanimité.
3 juin	Le Dr Garretta informe le LNS (Dr Netter) de sa décision de ne pas rappeler ses produits, statistiquement contaminés
14 juin	Le Dr Netter transmet le courrier du Dr Garretta au Dr Weisselberg et à la DGS (Pr Roux) et suggère que le sujet soit inscrit à l'ordre du jour de la CCTS.
19 juin	CNH : une période transitoire de quelques semaines est acceptable, les hémophiles séronégatifs doivent bénéficier de produits chauffés français ou importés, le prix de cession doit être augmenté de 20%. Le Dr Chippaux (LNS) y participe. Enregistrement du protocole de fabrication des concentrés chauffés du CTS de Lille par le LNS
20 juin	CCTS. Dr Garretta : Le CNH accepte une période de transition ; la possibilité de ne pas avoir de lors contaminés est très faible ; les hémophiles séronégatifs doivent être traités avec des produits chauffés. Le Dr Chippaux et G Toussaint y participent.
28 juin	Enregistrement provisoire du protocole de fabrication des concentrés chauffés du CNTS par le LNS
9 juillet	DGS à DSS : le chauffage est nécessaire en complément du dépistage. Les parties concernées ont accepté le principe d'une période de double distribution jusqu'au 1er octobre.

11 juillet	Le Pr Ducos transmet à la DGS (Mme Pierre) copie du courrier du Pr Boneu qui suggère un recours massif aux importations sans reprendre explicitement cette suggestion à son compte
19 juillet	Enregistrement du protocole de fabrication des concentrés chauffés du CTS de Strasbourg par le LNS
23 juillet	arrêté tarifaire : les produits non chauffés ne seront plus remboursés à partir du 1er octobre. Le cas des cryolyophilisés n'est pas évoqué.
14 septembre	Le Pr Roux demande au Dr Garretta des explications sur ses importations de produits chauffés
16 septembre	AFH à DGS : se félicite de l'arrêté du 23 juillet pour les concentrés mais s'inquiète des cryolyophilisés et des produits congelés, et notamment des stocks fabriqués avant la mise en place du dépistage.
18 septembre	Article d'AM Casteret sur l'écoulement des stocks de produits congelés
2 octobre	Circulaire DGS : les produits fabriqués avant le dépistage sont à retourner à l'ETS producteur. Le risque minime de « faux négatifs » justifie la poursuite de l'emploi des produits non inactivables.

Une confiance de plus en plus manifeste en la coopération des acteurs

Les acteurs directement impliqués (médecins d'hémophiles et centres de fractionnement) n'ayant guère intérêt à les divulguer, **les données transmises à la DGS sur la situation des hémophiles et les enjeux du passage aux concentrés chauffés sont rares.** D'autre part, à la différence de 1983, la presse s'intéresse fort peu à la situation des hémophiles, même après la publication dans la presse scientifique de l'étude franco-belge ; la DGS ne subit pas non plus de pression externe à ce propos.

Ce n'est que début mai que la DGS est informée, par le Dr Garretta, de la séropositivité des hémophiles[115]. Mais ce problème est accompagné d'une solution : la prochaine mise à disposition des produits chauffés, dans le cadre d'un *« plan d'urgence »*. En ajoutant ces informations aux éléments de synthèse qu'elle transmet au cabinet, Mme Pierre inscrit le problème du chauffage à l'agenda décisionnel où seul le dépistage est alors en cours d'examen ; mais elle ne le fait que sous le seul angle du financement des surcoûts induits par la perte de rendement, qui est, avec l'éventualité d'un recours temporaire aux importations, le seul domaine dans lequel le Dr Garretta suggère une action de la DGS.

La DGS ne paraît pas avoir mené de réflexion autonome sur les enjeux du traitement des hémophiles, et le LNS, pourtant plus au fait des éléments techniques, ne lui a pas été d'un grand secours. Ayant suscité un mécanisme de régulation qui lui permet de ne pas s'impliquer dans les rapports entre le RTF, les médecins d'hémophiles et l'AFH, la DGS (qui n'a pas souhaité

---

115 Si le Dr Brunet signale au Pr Roux, le 12 mars, que *« tous les produits issus de pools de donneurs parisiens à Paris sont probablement contaminés »*, il ne mentionne pas explicitement les concentrés antihémophiliques ; sa note ne décrit d'ailleurs que des cas de séropositivité consécutifs à des transfusions de produits non poolés, et n'évoque à aucun moment le cas des hémophiles.

siéger au CNH) entérine de facto les décisions prises par ces acteurs sans savoir comment ces décisions ont été prises et sans critères autonomes d'évaluation de ces décisions.

Une période transitoire qui ne suscite aucune opposition

Or, avant la CCTS du 20 juin, **tout laisse penser que les hémophiles ont accepté une période transitoire de double distribution différenciée** : l'AFH a réclamé, par sa « motion du 10 mai » entérinée par son assemblée générale du 2 juin que les produits non inactivés soient interdits sur tout le territoire *« dans un très bref délai qui ne devrait pas dépasser le 1er octobre »*, et souhaite que dans l'intervalle les hémophiles séronégatifs soient traités avec des concentrés chauffés si nécessaire importés lorsque leurs médecins le demandent.

La nature contaminante des produits non chauffés ne fait guère de doutes[116], et la DGS en est informée début juin par le LNS. Cependant, **personne ne met en avant la nécessité de rappeler immédiatement ces produits** :

- Réclamant dans sa motion du 10 mai que les hémophiles séronégatifs disposent de produits chauffés, **l'AFH admet donc a contrario que les séropositifs continuent à recevoir les produits en stock,** ce qui rend inutile l'interruption de leur distribution et a fortiori leur rappel.
- Le rapport du Dr Habibi présente de façon assez confuse le problème du rappel des produits qui apparaîtront statistiquement contaminés au vu de la séroprévalence et de la taille des pools, et renvoie la décision aux autorités sanitaires : **le groupe d'experts de la SNTS n'exige donc pas un rappel des produits en stock.** Le représentant de la DGS qui en a fait partie, G. Toussaint, a pu constater qu'aucune position ferme et claire n'était exprimée à ce propos, même dans le pré-rapport examiné le 14 mai.
- Le CNTS a déjà décidé de ne pas rappeler ses produits qui sont statistiquement tous contaminés ; le LNS, premier informé de cette décision, a demandé à la DGS ce que ce point soit inscrit à l'ordre du jour *pour qu'une position nationale soit adoptée.* **Mais le LNS ne critique nullement la décision du CNTS et ne propose aucun avis argumenté à la DGS.** Il est pourtant le mieux à même de le faire : il est chargé de contrôler la qualité des produits. Les CTS devant lui transmettre leurs protocoles de fabrication, il est notamment supposé connaître la taille des pools utilisés par les centres de fractionnement et les ETS producteurs de cryocongelés poolés.

---

116 Un membre du bureau Transfusion de la DGS, G. Toussaint, faisait partie du sous groupe « inactivation virale » de la commission Habibi qui a considéré dès le 5 avril que *« tout pool de plasma de plus de 500 donneurs est statistiquement contaminé »*.

- Lorsque au comité national de l'hémophilie l'AFH, les médecins d'hémophiles, les représentants les plus éminents du RTF et celui du LNS décident que les produits en stock seront écoulés pendant une période transitoire *« courte »*, l'AFH a déjà adopté le 1er octobre comme date butoir et accepté un traitement différencié des hémophiles en fonction de leur statut sérologique. Rien ne laisse supposer à la DGS que cette décision a été imposée aux hémophiles, ni que des données importantes leur auraient été dissimulées ; au demeurant, le Dr Chippaux, du LNS, participait à cette réunion. De fait, **il n'a pas attiré pas l'attention des hémophiles sur le caractère statistiquement contaminé de tout le stock du CNTS, principal producteur français, ni demandé que l'on attende l'avis de la CCTS que son institution a pourtant sollicité.**

Dans ces conditions, il n'est guère surprenant qu'à la CCTS, le compte rendu de la réunion du CNH présenté par le Dr Garretta, conforme aux éléments dont dispose déjà Mme Pierre, ne suscite pas de réaction de sa part, d'autant qu'il n'en a suscité aucune des autres membres de la commission, et en particulier du représentant du LNS.

Un consensus bien opportun

Pour Mme Pierre, imposer le rappel des produits contaminés au réseau transfusionnel provoquerait à la fois un important manque à gagner pour les centres de fractionnement[117] et les producteurs de cryocongelés poolés, qui seraient sans doute prompts à réclamer une prise en charge au moins partielle de ces pertes par l'État, et une sortie de devises non négligeable pour financer les importations de concentrés chauffés. Or, la DGS cherche depuis deux ans à réduire les importations de dérivés sanguins, et va devoir par ailleurs convaincre la direction de la Sécurité sociale de financer, outre le dépistage systématique des dons du sang, le surcoût provoqué par le chauffage. Le recours général aux importations pourrait en outre être difficile à justifier : les hémophiles séropositifs ont déjà été contaminés, sans doute à de nombreuses reprises en raison de la nature même de leur traitement (multiples injections de produits poolés) ; les produits chauffés importés ne leur seront d'aucun bénéfice.

En outre, l'AFH et ses conseillers médicaux, qui ont pourtant une longue histoire d'opposition parfois vive au RTF ont exprimé à deux reprises (motion « du 10 mai » approuvée à l'assemblée générale du 2 juin, CNH du 19 juin) leur accord pour que les concentrés non chauffés soient utilisés pour le traitement des hémophiles séropositifs. **Mme Pierre et la DGS n'ont donc aucun intérêt à revenir sur ce consensus, qui constitue finalement un**

---

117 et particulièrement pour le principal d'entre eux, le CNTS, dont la situation financière est délicate. Le pré-rapport de l'IGAS remis fin mai fait justice de la plupart des critiques adressées par le Pr Ruffié au Dr Garretta, mais confirme la structure financière déséquilibrée du CNTS, notamment en raison de l'accroissement des stocks.

nouveau succès de l'approche libérale du ministère : les acteurs concernés règlent directement les problèmes auxquels ils sont confrontés pour atteindre l'autosuffisance nationale.

Le courrier du Pr Boneu que transmet le Pr Ducos sans en reprendre à son compte toutes les recommandations, demeure isolé. De plus, il émane d'un membre du CNH qui a accepté trois semaines plus tôt une mesure qui lui paraît désormais difficile à faire accepter à des hémophiles rendus inquiets par le courrier de l'AFH... Transmettre ce courrier au CNH constitue ainsi une réaction légitime et pratique pour Mme Pierre.

Les mesures complémentaires : une faible attention aux risques résiduels et à l'entourage des receveurs contaminés

Le dépistage et, dans une bien moindre mesure, le chauffage sont les deux mesures ont accaparé l'attention de la DGS. Les mesures complémentaires ou d'accompagnement, recommandées ou non par la SNTS, ne sont prises que tardivement. À la différence de 1971, il faut ainsi attendre plus de deux mois pour qu'une circulaire précise aux ETS les modalités d'accompagnement du dépistage sérologique.

Chronologie (rappel des principales dates)

début mars	la presse signale les résultats de Cochin, dont certains *« obtenus dans un lieu à haut risque, à proximité de Beaubourg »*.
mai	Émeutes dans les prisons
22-24 mai	congrès de Bordeaux - Cochin : 1,5‰ de séropositifs en collecte en poste fixe, 8,8‰ en collecte de rue depuis janvier. - CTS Toulouse : 5,4% dans un échantillon de prisonniers
mai-juin	Bois d'Arcy : - dépistage rétrospectif sur des sérums collectés en août 1983 : 20% de séropositifs - dépistage sur les nouveaux entrants : 16% de séropositifs Fresnes : - un don de Fresnes est impliqué dans un SIDA post-transfusionnel - le Dr Espinoza signale que de nombreux toxicomanes se sont présentés à la collecte du 28 mai effectuée par le CTS de Créteil
4 juin	remise du rapport du sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS. Le taux de séropositivité est de 5,4% dans l'échantillon de 37 prisonniers, contre 0,33% chez les donneurs de sang
7 juin	réunion Brunet-Espinoza-Clavel et note Brunet : il serait souhaitable de suspendre les collectes en prison jusqu'à la mise en œuvre du dépistage
10 juin	Pr Roux à Dr Brunet: les directeurs d'ETS sont majeurs, compétents et responsables : c'est à eux de décider. Comité Santé-Justice : pas de décision d'arrêt.
20 juin	CCTS : communication du Dr Brunet et du Dr Saint-Paul sur les collectes en prisons. Brunet : pas raisonnable ; les centres doivent s'entourer des plus grandes

	précautions et faire passer une véritable visite médicale. Dr Espinoza à la DGS : rapport sur la collecte du 28 mai
fin juin	F. Gros suggère que le groupe d'experts sur l'information étudie aussi la conduite à tenir vis à vis des donneurs détenus. Ce point n'est pas repris dans la lettre de mission d'E. Hervé.
1er juillet	Comité Santé-Justice : dépistages de Bois d'Arcy et cas de SIDA post-transfusionnel issu d'un don de Fresnes. Brunet : il faudrait arrêter les collectes
4 juillet	Lettre SNTS-ADTS : « prendre des précautions, souhaitable d'éviter dans la mesure du possible »
12 juillet	Fresnes : collecte du CTS Créteil avec interrogatoire médical, anti-LAV, anti-HBc
26 juillet	Dr Espinoza à DGS et DAP : 54% des candidats au don appartiennent à un groupe à risque, ils dissimulent leur appartenance ; tous les séropositifs n'appartiennent pas à un groupe à risques
2 août	Dr Duédari à la DGS et au cabinet du premier ministre : rapport sur la collecte du 12 juillet.
5 août	Pr Roux à Mme Pierre : le Dr Espinoza a raison sur le fond de proposer l'abandon des collectes. Pas d'instructions.
13 août	Rimareix au cabinet du premier ministre : d'un strict point de vue de santé publique, il conviendrait d'arrêter les collectes, mais risque important de déstabilisation.
fin août	affaire de Bordeaux Gradignan
mi septembre	envoi aux établissements pénitentiaires d'une note d'information sur le SIDA pour rassurer les personnels pénitentiaires et déconseillant les dépistages systématiques. Comité Santé-Justice : les dépistages systématiques des détenus sont inutiles DGS : dans un projet de circulaire aux ETS, 6 paragraphes prescrivant des recommandations pour les collectes en prisons sont supprimés par le cabinet
septembre	revue ADTS : séroprévalence de 5‰ à 10‰ dans certains « *quartiers chauds* » parisiens
2 octobre	circulaire d'application : la sélection des donneurs demeure nécessaire, mais le risque minime de « faux négatifs » justifie la poursuite de l'emploi des produits non inactivables.
7 novembre	CCTS : débat Ducos & Habibi *vs* Brunet & Garretta. La SNTS recommandera avec insistance d'éviter les collectes en milieu carcéral.

Les collectes dans les lieux à risque

Un manque d'engagement notable de la DGS

En 1984, la DGS avait ignoré le problème des collectes en milieu carcéral soulevé par le CTS de Versailles. Les initiatives du Dr Espinosa à Fresnes et du CTS de Versailles le font réapparaître, de façon beaucoup plus inquiétante, à la fin du printemps 1985[118]. La question de l'arrêt de ces collectes est explicitement posée à partir du rapport sur la collecte de Fresnes comportant à la fois une stricte sélection des donneurs et le dépistage de l'anti-LAV. D'autre

---

118 En février, le problème est d'abord identifié par le Dr Espinoza comme celui d'un risque de contagion par l'hépatite provenant de détenus toxicomanes. Il est requalifié en problème de transmission du LAV par l'intervention du Dr Brunet (lorsque la DGS est sollicitée par le ministère de la Justice) et par les dépistages anti-LAV effectués par le CTS de Versailles à Bois d'Arcy.

part, les premiers dépistages font apparaître un autre problème, celui du SIDA en milieu pénitentiaire.

La formule du Pr Roux *« les directeurs de CTS sont majeurs, compétents et responsables. C'est à eux de décider »* synthétise remarquablement la doctrine traditionnelle de la DGS sur la position de l'administration à propos de sujets susceptibles d'engager la responsabilité des ETS et pour lesquels il n'existe pas d'accord parmi les directeurs d'ETS, doctrine établie dès les origines du RTF par le Dr Aujaleu. En l'occurrence, le sujet est particulièrement sensible, et les responsables les plus éminents du réseau procèdent eux-mêmes à de telles collectes.

Sur ce sujet, les services de Mme Pierre n'ont pas d'opinion autonome ; ils sont peu consultés et se contentent de craindre l'impact négatif sur la collecte des ETS. Lors de la CCTS du 7 novembre, où le sujet est abordé, Mme Pierre ne peut que constater le désaccord persistant entre le Pr Ducos et le Dr Habibi, défavorables à l'interdiction, et le Dr Garretta, de même que le silence des autres membres du RTF : en application de la doctrine Aujaleu-Roux, elle délègue à la SNTS le soin de *« recommander avec insistance d'éviter les collectes en prison »*.

De façon plus surprenante, **le Dr Brunet, davantage impliqué, ne propose pas l'interdiction des collectes.** Le 7 juin, il recommande au Pr Roux une simple suspension des collectes en attendant la mise en œuvre du dépistage ; à la CCTS du 20 juin, il recommande que des précautions soient prises. Même en septembre, alors que la DGS dispose du rapport du Dr Espinoza, il donne son accord à un projet de circulaire qui se contente de préciser les précautions à prendre pour ces collectes. Cette position constante paraît paradoxale :

- les experts sont unanimes, depuis le rapport Habibi remis fin mai à insister sur la nécessité de maintenir la sélection des donneurs à risque parallèlement au dépistage sérologique, *notamment en raison de la phase présérologique.* Or, la promiscuité dans les prisons est grande : l'hypothèse que des prisonniers donnent leur sang alors qu'ils viennent d'être contaminés par des rapports homosexuels (et ne présentent donc pas encore d'anticorps) est loin d'être négligeable[119].
- la DGS est bien placée pour savoir que les ETS n'effectuent pas toujours correctement la sélection des donneurs : elle a été obligée de les rappeler à l'ordre en janvier 1985. S'agissant plus particulièrement des prisons, **le rapport du Dr Espinoza du 26 juillet montre le manque de fiabilité de la sélection clinique *même si elle est bien organisée*** :

---

[119] Elle n'est d'ailleurs pas exclue dans la brochure d'information « Des spécialistes répondent à vos questions » publiée en octobre.

certains prisonniers dissimulent leurs facteurs de risque pour bénéficier d'un dépistage – ou d'une occasion de sortir de cellule.

Un enjeu : ne pas définir officiellement les prisons comme milieu à risque

Il est vrai que depuis les émeutes du printemps, le sujet est particulièrement sensible. Or les prisons sont l'un des lieux privilégiés où l'apparition du SIDA suscite des réactions de panique, chez les détenus comme chez les gardiens, en contact étroit et permanents avec eux. La prudence est donc particulièrement nécessaire, pour ne pas provoquer de nouvelles difficultés dans un système pénitentiaire surpeuplé. *Le principal enjeu sur ce dossier est donc d'éviter la définition des prisons comme lieu à risque.*

Les cabinets ministériels sont au courant du problème des collectes en prison depuis fin juin : F. Gros a ainsi proposé qu'il soit étudié par les experts sollicités pour le 3ème avis. Le directeur de cabinet du secrétariat d'État à la santé, moins naïf, a jugé qu'il est trop sensible pour qu'on l'inscrive à l'agenda : si la solution est évidente du point de vue de la santé publique, ses risques techniques et politiques le sont aussi. Il a donc retiré le sujet de la lettre de mission aux experts, et supprime le chapitre de la circulaire d'octobre qui, s'il ne recommande que la prise de précautions, a le tort de simplement mentionner par écrit le problème.

Si le secrétariat d'État à la santé s'abstient de toute mesure officielle d'interdiction[120], l'administration pénitentiaire décourage les collectes *officieusement, par voie téléphonique.* En effet, alors que le dépistage de l'anti-LAV sur les dons devient systématique au 1er août, et que les ETS doivent informer les donneurs du résultat du dépistage, autoriser la poursuite des collectes ne pourra que conduire à mettre à jour des séropositifs, ce qui risque de donner lieu à des initiatives locales incontrôlables[121]. **L'enjeu est alors d'éviter tout dépistage de l'anti-LAV dans les prisons** (soit en raison d'une collecte de sang, soit à titre « préventif ») dépistage dont les résultats, probablement inquiétants, ne pourraient demeurer confidentiels. Immédiatement après l'épisode de Bordeaux l'administration pénitentiaire soutenue par la DGS[122] déconseille de façon explicite et répétée tout dépistage de l'anti-LAV dans les pri-

---

120 L'attitude de la DGS s'inscrit d'autant plus facilement dans sa tradition de non intervention sur les sujets controversés au sein du réseau que sur ce dossier, les enjeux dépassent très largement la transfusion. La position du Dr Brunet paraît inconfortable : une action plus vigoureuse de la DGS donnerait sans doute naissance à des réactions irrationnelles qu'il s'agit justement d'éviter et de contrôler.

121 La direction régionale de Lyon a décidé le 1er août de ne plus autoriser les collectes en prison. C'est à cette date que le dépistage devient systématique, et la presse a rendu compte des conclusions du groupe d'experts sur la nécessité d'informer le donneur. On peut se demander si cette direction n'a pas anticipé ce qui se produira effectivement à Bordeaux-Gradignan à la fin du mois...

122 C'est Mme Pierre qui représente la DGS dans les travaux conjoints entre le DGS et l'administration pénitentiaire.

sons, qu'il soit effectué de façon systématique, sur un sous-groupe à risque comme les toxicomanes ou dans le cadre d'une étude épidémiologique[123].

Les collectes de l'Assistance Publique

Les prisons constituent un modèle particulièrement pur des dangers de la collecte dans un milieu à risque *même après la mise en œuvre du dépistage* (contaminations récentes, intérêt à dissimuler l'appartenance à un groupe à risque), modèle de surcroît explicitement analysé par le Dr Espinoza pendant l'été. **Cela ne suscite cependant aucune prise de conscience, au sein de la DGS, de la nécessité d'interrompre les collectes dans des milieux comparables, notamment dans les quartiers « chauds » de Paris.** Pourtant, des données plus significatives qu'au printemps sont désormais disponibles : le bilan des premiers dépistages systématiques fait apparaître que le taux de séropositivité chez les donneurs, qui s'élève à 3,3‰ à Paris, atteint 1% sur certains points de collecte...

Si les prisons sont un sujet politiquement très sensible, ce n'est pas le cas des collectes de rue de l'Assistance Publique de Paris. En revanche, le poids politique de l'AP-HP dans le système de santé français, sa volonté d'autosuffisance à l'égard du reste du réseau transfusionnel et sa dépendance à l'égard des collectes de rues, qui représentent un tiers de ses approvisionnements, sont importants.

Le risque résiduel après le dépistage : une circulaire d'application peu cohérente

Si la circulaire du 2 octobre mentionne bien l'existence d'un risque résiduel de transmission du LAV après transmission, elle n'en promeut pas moins de façon ambiguë des produits pour lesquels des substituts plus sûrs existent.

Au chapitre de la sécurité des approvisionnements, elle insiste certes nettement sur la nécessité de maintenir la sélection des donneurs prescrite par la circulaire de 1983. Cependant, à propos de la politique à suivre en matière de produits antihémophiliques, elle explique que le chauffage des concentrés a été essentiellement mis en œuvre pour prévenir un risque de mélange accidentel d'un plasma séropositif dans un pool de plasma, et que l'éventualité que certains plasmas puissent être porteurs du virus sans qu'il existe d'anticorps anti-LAV est jugée *« très exceptionnelle »*[124]. Le message de la circulaire apparaît ainsi très contradictoire : la

---

123 On peut relever au passage que le problème de la contamination du SIDA en prison n'est traité que du point de vue des craintes des gardiens. La prévention d'une transmission par voie sexuelle entre prisonniers, que les relations sexuelles soient consenties ou non, n'est pas envisagée.

124 Sur ce point, la circulaire reprend presque mot à mot le courrier adressé au ministère par le Pr Goudemand pour défendre les cryocongelés. C'est bien la preuve que, contrairement aux déclarations du Pr Goudemand après 1991, le ministère n'écoutait pas toujours que le seul Dr Garretta...

DGS insiste pour que les ETS appliquent une sélection clinique en complément du dépistage sérologique tout en expliquant qu'elle ne peut être que *« très exceptionnellement »* utile...

L'explication de cette contradiction s'explique cependant facilement : seule la minimisation du risque résiduel de transmission du LAV après dépistage permet de justifier le maintien sur la liste des dérivés sanguins des cryoprécipités congelés (*« produit aussi sûr que les fractions chauffées »*), et plus généralement des produits non inactivables pour lesquels existent des substituts plus sûrs, mais plus coûteux, comme l'albumine ou les concentrés chauffés. L'enjeu de ce maintien n'est pas négligeable : *« l'utilisation du cryoprécipité est indispensable pour permettre à notre pays de rester autosuffisant par rapport aux besoins en facteur VIII »*.

Une faible capacité d'initiative

La circulaire du 2 octobre ne s'adresse pas qu'aux seuls responsables d'ETS : envoyée aux DDASS, elle est aussi destinée aux responsables des établissements hospitaliers (directeurs et chefs de service), prescripteurs et utilisateurs de produits sanguins. Ces derniers n'ont pas reçu le rapport de la SNTS et ne sont pas nécessairement au fait de la complexité technique du dossier du dépistage, et notamment des risques résiduels de présence du LAV en dépit du dépistage de l'anti-LAV. Or, la circulaire demeure muette sur l'existence de la période de séroconversion, qui pourrait en outre justifier des recommandations relatives à la politique d'emploi des dérivés sanguins inactivables.

De façon générale, les services de la DGS chargés de la transfusion manifestent une faible capacité d'initiative. Ce sont des pressions extérieures qui ont entraîné l'ajout à la circulaire de dispositions interdisant l'utilisation des produits issus de prélèvements non dépistés. Il n'est pas surprenant que les services de Mme Pierre, structurellement dépendants des expertises du RTF, n'inscrivent pas d'eux-mêmes à l'ordre du jour un réexamen général de la liste des dérivés sanguins. Le LNS, pourtant chargé du contrôle de qualité du réseau transfusionnel, ne paraît pas lui être d'un grand secours : il ne propose pas une révision des normes, et n'exige pas des établissements producteurs une révision des protocoles de fabrication. S'il a consacré beaucoup d'énergie à prendre des initiatives excédant sa mission sur les tests de dépistage, le LNS ne s'intéresse guère à ses prérogatives sur les processus de production du RTF. Quant au Dr Brunet, il ne paraît pas s'être intéressé au problème.

S'agissant de la protection de l'entourage des receveurs contaminés, aucune tentative ne paraît faite par la DGS pour promouvoir l'identification et l'information des receveurs de transfusions sanguine jusqu'à la mise en place du dépistage. On l'a déjà noté : cette mesure serait techniquement très complexe et très coûteuse, comporterait de nombreux risques, pour le ré-

seau transfusionnel et peut-être pour les médecins prescripteurs et on ne peut en garantir l'efficacité[125]. De plus, la France paraît à son tour connaître des mouvements de panique face au SIDA. Il est donc compréhensible que la DGS ne s'engage pas dans une telle voie[126].

Une vive perception des enjeux concurrentiels

Si la DGS ne fait guère preuve d'initiative sur les dossiers relatifs à la sécurité transfusionnelle après la mise en œuvre du dépistage, le cabinet du secrétariat d'État à la santé paraît sensible aux propositions du Pr Ruffié de créer un *« Airbus de la biotechnologie »* en associant le réseau transfusionnel à l'industrie privée. Le cas du test de dépistage est explicitement présenté par le Pr Ruffié comme un exemple de ce qu'il ne faut plus faire : pusillanimité et manque de coordination n'ont pas permis à la France de tirer parti de son avance technologique. Le cabinet prend rapidement en compte la suggestion du Pr Ruffié : la création d'un comité ad-hoc chargé de la promotion des produits du réseau est discutée dès la CCTS de novembre.

LES AUTRES ACTEURS : LA PRESSE ET LES SCIENTIFIQUES DU SIDA

La presse : un rôle crucial

En 1985, le nombre d'articles consacrés au SIDA connaît une croissance très importante[127]. Comme en 1983, mais bien plus nettement qu'en 1983, la presse, médicale et généraliste, joue en 1985 un rôle important dans les décisions que prennent les différents acteurs concernés par le SIDA transfusionnel.

C'est ainsi *Le Monde* qui met le problème du dépistage sur la place publique dès le 22 février, en l'accompagnant d'ailleurs d'un vibrant hommage à l'Institut Pasteur ; la vague d'articles du 14 juin, qui reprennent les déclarations du Dr Leibowitch à la conférence mensuelle de l'association Aides contribue fortement à accélérer l'annonce de l'instauration du dépistage systématique ; la publication des taux de séropositivité des hémophiles français oblige l'AFH et ses conseillers médicaux à aborder enfin le problème ; la publicité faite en septembre sur le non-rappel des produits labiles conduit le ministère à ajouter cette disposition à la circulaire

---

125 On a déjà précisé que les archives des ETS ne permettraient sans doute pas de retrouver tous les receveurs. Le recours aux archives des hôpitaux poserait des problèmes logistiques encore plus importants.

126 En l'absence de données, il est difficile de faire la part entre les raisons techniques (archives incomplètes, rapport coût/bénéfice) et les raisons plus « politiques » (craintes du contentieux , notamment). Le fait que des décisions techniquement simples (l'interdiction des collectes en prison) n'aient pas été prises pour des raisons « politiques » autorise à ne pas tenir compte que de l'hypothèse des difficultés techniques.

127 Alors que les 6 quotidiens nationaux *(Le Monde, Libération, Le Figaro, Le Matin, L'Humanité, Le Quotidien de Paris)* y avaient consacré en moyenne 30 articles par semestre depuis janvier 1983, leur production passe à 59 pour le 1er trimestre 1985 et à 159 pour le deuxième semestre (Herzlich & Pierret, 1988).

du 2 octobre.

Des journalistes médicaux bien informés et longtemps compréhensifs

Les spécialistes des rubriques médicales apparaissent particulièrement bien informés : ils suivent les publications scientifiques, les mesures prises à l'étranger, disposent rapidement des données des enquêtes de Cochin (Libération en rapporte certains résultats début mars, avant même que le Dr Brunet les communique au Pr Roux) ainsi que du rapport du groupe d'experts de la SNTS (*Le Monde* en publie une analyse avant que les directeurs d'ETS en aient reçu un exemplaire). Leurs comptes rendus des débats en cours au sein des ministères et des cabinets sont visiblement puisés aux meilleures sources : la confrontation des articles publiés et des documents internes de l'administration montre une circulation rapide et sans distorsion notable de l'information[128].

Les débats autour de la nécessité d'un dépistage généralisé des dons du sang, les *« casse-tête éthiques »* que représentent l'information du donneur séropositif ne suscitent d'abord nulle critique, d'autant plus qu'ils existent dans d'autres pays. S'agissant des tests, la volonté très apparente des autorités de préserver les intérêts de DP est franchement exposée par la presse, avec des commentaires plutôt favorables ; les journalistes reprennent d'ailleurs largement la communication commerciale de l'entreprise sur la supériorité de son procédé de dépistage. On peut supposer qu'à la défense spontanée d'une équipe française de recherche sur le SIDA très largement assimilée à l'Institut Pasteur s'ajoute le souvenir de l'épisode Hévac B, en 1983 : la médiatisation très polémique d'un risque qui s'est avéré inexistant avait mis en difficulté l'Institut Pasteur Production, notamment sur les marchés internationaux.

Si les journalistes constituent des acteurs largement autonomes, la presse constitue également une ressource pour certains acteurs, qui l'exploitent pour faire pression sur d'autres acteurs, et particulièrement les décideurs politiques, très sensibles à l'opinion des médias, qui contribuent à façonner l'opinion publique. Selon des modalités distinctes, Diagnostics Pasteur et Abbott ont recours à la presse pour promouvoir leurs intérêts commerciaux ; le Dr Leibowitch et le Dr Rozenbaum disposent d'oreilles attentives pour relayer leurs positions.

Une grande prudence dans l'évocation des risques transfusionnels

Par ailleurs, les journaux ne diffusent qu'une partie des informations accessibles sur la situation du SIDA post-transfusionnel en France ; en particulier, **les données les plus alarmantes**

---

128 Un cas extrême est celui du rapport Ruffié, remis au *Monde* avant d'être transmis au ministre, avec en outre le synopsis d'une attaque vigoureuse contre les rentes de situation obtenues dans les ETS par les recalés des concours hospitalo-universitaires...

ne sont pas publiées. En dépit du grand nombre d'articles qu'elle consacre à ce sujet, la presse contribue aussi à établir un sentiment d'absence d'urgence sanitaire.

S'agissant des enquêtes menées dans les centres de transfusions de l'Assistance Publique, la presse ne mentionne d'abord que la prévalence de l'anti-LAV chez les donneurs, *mais ne signale pas les cas de séropositivité déjà constatés chez les receveurs.* Même lorsque certains journaux perdent patience, et qu'après le congrès de Bordeaux les journalistes médicaux disposent de nouvelles données plus inquiétantes sur les contaminations déjà acquises, la presse ne cite que l'estimation de 50 contaminations par semaine, *sans mentionner les cas de SIDA déjà découverts chez les receveurs*[129].

La menace pour les receveurs demeure ainsi assez virtuelle, et ce d'autant plus qu'en parallèle tous les articles insistent sur le fait que la séropositivité n'est qu'une trace de la rencontre avec le virus[130] ; elle est en tous cas doute bien moins frappante que ne l'aurait été la mention des cas de SIDA pédiatriques déjà constatés à Cochin par les Drs Pinon et Leibowitch[131].

Pour les journalistes médicaux que les promoteurs du dépistage ont progressivement gagné à leurs vues, la voie est étroite : pour faire pression sur les autorités, ils doivent user d'arguments et de données susceptibles de faire réagir l'opinion publique, sans pour autant susciter des mouvements de panique dont certaines conséquences pourraient être graves : refus des transfusions, baisse des dons du sang. Ainsi peut d'expliquer la discrétion observée sur les conséquences les plus graves, et *déjà connues*, du retard pris en matière de dépistage.

À l'automne, alors que certaines réactions de panique jusqu'alors réservées à l'étranger semblent gagner la France (prison de Bordeaux, accueil des enfants séropositifs dans les écoles), la presse revient d'ailleurs à un discours plus lénifiant. Des journalistes critiquent explicitement l'activisme dont on fait preuve certains confrères en mai-juin pour faire pression sur les autorités, d'aucuns allant même jusqu'à estimer qu'un peu d'hypocrisie aurait été en l'occurrence justifiée.

L'écoulement des stocks de produits non chauffés et les prélèvements dans les lieux à risque : des pratiques qui ne soulèvent guère d'interrogations.

De façon encore plus frappante au regard des articles alarmistes publiés au printemps 1983, **le risque pour les hémophiles, et la gravité de leur situation ne sont que très rarement**

---

129 Un article du *Figaro* cite bien des séropositivités acquises, mais rend l'interprétation confuse : le receveur qui a développé un SIDA était séropositif avant la transfusion...

130 les chercheurs français ajoutant de leur côté que l'on est pas sûr que le séropositif est contagieux.

131 Le silence sur ces cas de SIDA pédiatriques est d'autant plus frappant qu'en Australie, ce sont des cas de ce type qui ont déclenché la prise de conscience du risque de SIDA post-transfusionnel.

abordés jusqu'à la fin juin. Or, les hémophiles sont connus pour être un groupe à risque, et la presse scientifique a depuis longtemps publié les taux élevés de séropositivité que l'y on observe à l'étranger. À l'inverse, les chiffres français publiés en avril (étude franco-belge) et le dépistage effectué à Cochin avec les Drs Pinon et Leibowitch présenté fin mai à Bordeaux ne sont pas repris par la presse jusqu'à fin juin, et ne suscitent aucun commentaire.

Le fait que les concentrés produits par le RTF soient issus de pools de plasma peut difficilement être ignoré par les journalistes[132], et le calcul statistique auquel se livre le Dr Leibowitch pour les transfusions « ordinaires » peut aisément être fait pour les concentrés destinés aux hémophiles. D'ailleurs, le rapport Habibi a été transmis à la presse[133] : la contamination potentielle des produits poolés y est explicitement mentionnée, de même que le renvoi aux autorités de la décision à prendre en ce domaine.

L'absence de décision de retrait des produits français poolés est patente : en été, l'écoulement des stocks de produits non chauffés se fait de façon publique ; le Dr Garretta précise même que cette situation transitoire prendra fin le 1er octobre. Si AM Casteret évoque dès le 1er août le problème des produits en stock, elle ne critique que l'absence de dispositions prévues pour les produits labiles non testés ; s'agissant des concentrés antihémophiliques, elle se contente de noter que le comité national de l'hémophilie a souhaité que les concentrés chauffés, encore en quantité insuffisante, soient réservés aux hémophiles séronégatifs[134]. L'appel à la destruction des stocks de produits non chauffés lancé par G. Mauvillain à l'AFP n'est pas repris, et n'a suscité aucune interrogation sur la possibilité d'importer, de façon temporaire, des produits chauffés pour tous les hémophiles.

Une autre pratique du réseau transfusionnel ne suscite pas plus de réactions : l'affaire des détenus séropositifs de Bordeaux conduit *Le Monde* à signaler que les collectes y sont *« habituelles »* sans pour autant s'en étonner, tout en expliquant que *« promiscuité, homosexualité et toxicomanie [font] de l'univers carcéral un lieu à haut risque du SIDA »*. Le même journal rapportait d'ailleurs dès fin mai que le taux de séropositivité était élevé dans les prisons.

Enfin, certains journalistes notent bien que les autorités ne se pressent guère de mettre en place des structures d'accueil et de suivi des séropositifs ; mais nul ne relève qu'aucune me-

---

132 En 1983, AM Casteret insistait sur le nombre élevé de donneurs contribuant aux concentrés : jusqu'à 20 000 aux États-Unis, au moins 10 fois moins en France (*Quotidien du Médecin*, 4 mai 1983).

133 On a vu que *Le Monde* en publie une analyse détaillée fin juin.

134 Le problème de la surinfection des hémophiles séropositifs, mobilisé dans les années 1990 pour critiquer cette décision, n'est pas soulevé par les journalistes spécialisés en 1985.

sure destinée à protéger les receveurs de transfusions sanguines contaminés avant la mise en œuvre du dépistage n'a été prise.

Les scientifiques extérieurs au système transfusionnel

Chronologie (rappel des principales dates)

juillet 1984	Montagnier et Chermann : Danemark : 64% d'hémophiles séropositifs. « *Les concentrés commerciaux devraient être considérés comme probablement contaminés* », il faut traiter les hémophiles vierges avec d'autres produits que les concentrés.
fin 1984	Dépistages effectués en France et taux de séropositivité - donneurs de sang (groupes contrôles): 1/300 et 1/ sur 100, soit 0,5‰ - étude franco-belge : 59% des hémophiles de Necker sont séropositifs - étude MIR 1 : 47% des hémophiles de 5 centres français sont séropositifs Inactivation du LAV et chauffage des concentrés antihémophiliques - étude inactivation LAV : le LAV est inactivé par chauffage à 56°C pendant 20 mn en milieu liquide - étude clinique Hémophil T : pas de séroconversion chez les utilisateurs d'un concentré chauffé
25 janvier	Le CTS de Lille demande à L. Montagnier de valider son procédé de chauffage
6 février	Le Dr Gluckmann demande l'avis du comité d'éthique sur la nécessité d'informer un donneur de sang séropositif de son état
7 mars	Publication de deux cas de contamination chez des enfants thalassémiques à Necker
avril	Nancy : 20% d'hémophiles séropositifs
2 avril	Le sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS (AM Couroucé) juge que le dépistage doit être effectué sur tous les donneurs de sang le plus rapidement possible et lance une étude comparative des performances des 3 tests disponibles. Les Drs Montagnier, Chermann et Rouzioux font partie de ce groupe.
5 avril	Le sous-groupe « inactivation virale » du groupe d'experts de la SNTS (Dr Allain) considère que les pools de plus de 500 donneurs sont statistiquement contaminés. Les essais cliniques sur les produits chauffés français seront menés d'ici juin (avec un groupe témoin traité avec des produits non chauffés). Les Drs Gluckmann et Barre Sinoussi font partie de ce groupe.
25 avril	Le sous-groupe « dépistage » du groupe d'experts de la SNTS (AM Couroucé) demande que les tests soient enregistrés avant le 15 mai
3 mai	Pr Montagnier : c'est une période désagréable pour les receveurs (Paris-Match)
13 mai	Avis du CNE : il faut informer le donneur séropositif ; réserves sur une diffusion trop rapide du test Abbott en raison des faux positifs. Le Dr Gluckmann a été consulté.
14 mai	réunion du groupe d'experts de la SNTS. Le cas de la contamination statistique des produits n'est pas examiné dans le pré-rapport.
22-24 mai	congrès de Bordeaux - étude franco-belge - étude hémophiles Cochin : 60% de séropositifs
29 mai	Le Pr Montagnier valide le procédé de chauffage de Lille
7 juin	réunion Brunet-Espinoza-Clavel sur les collectes en prison. Le Dr Clavel fait

	partie de l'équipe de recherche française sur le SIDA ;
22 juillet	Avis du groupe d'experts « information du donneur séropositif » : il est nécessaire d'informer le donneur, mais le dépistage ne jouera qu'un rôle limité dans le freinage du SIDA. « *La probabilité [de développer le SIDA] est faible. Moins de 10% des individus séropositifs manifesteront la maladie dans un délai de 3 à 5 ans* »
juillet	Montagnier, Gluckmann, Klatzmann : La signification réelle de la séropositivité chez un individu bien portant actuellement est inconnue. Nul ne sait lesquels, parmi eux, sont protégés ou susceptibles de développer ultérieurement la maladie (La Recherche)
18 août	Rozenbaum : chez 90% au moins des gens simplement infectés une maladie grave ne se développera jamais (Le Monde)
été	étude MIR 2 : sur un échantillon d'hémophiles séronégatifs, 44% sont devenus séropositifs de début 1984 à mars 1985.

Des chercheurs sur le SIDA très insérés dans les problématiques transfusionnelles

Avant que des tests de dépistage soient largement disponibles, les chercheurs sur le SIDA, qu'il s'agisse de l'équipe française ou du Dr Leibowitch, disposent d'un monopole technique sur la recherche d'anticorps contre le LAV/HTLV-III. C'est ce qui les conduit à collaborer à de nombreuses études sur les hémophiles puis sur les donneurs de sang.

S'agissant de la situation des hémophiles français, le rôle des chercheurs sur le SIDA et particulièrement de l'équipe française apparaît central dans la découverte de leur situation et des moyens de prévention futurs. Depuis le début de 1984, C. Rouzioux collabore étroitement avec les médecins d'hémophiles, et notamment le groupe MIR. Le Dr Montagnier a contribué à établir le taux de séropositivité des hémophiles au Danemark et en France (les résultats de l'étude franco-belge sont les premières données disponibles sur la situation des hémophiles français), il participe aux études MIR et a testé les hémophiles de l'étude clinique de l'Hémofil T, première validation in vivo de l'efficacité des concentrés chauffés. Deux membres de l'équipe, JC Gluckmann et F. Barré-Sinoussi, participent au sous-groupe de travail de la SNTS qui considèrera début avril qu'en France tout pool de plasma d'au moins de 500 donneurs est statistiquement contaminé.

Quant au risque transfusionnel en dehors de l'hémophilie, si le Dr Leibowitch est l'un des premiers à en avoir pris conscience, l'équipe française est bien placée remettre en cause l'idée d'une sécurité liée au bénévolat des donneurs, que même le réseau transfusionnel ne défend plus : une part non négligeable des hémophiles testés par l'équipe française a été traitée avec des produits français, et des séropositifs ont été fortuitement identifiés dans les groupes contrôle de certaines études. Le taux de séropositifs identifiés dans ces études est assez comparables à celui de l'étude de Cochin (5‰ contre 6‰).

La présence des chercheurs de l'équipe française dans les différents groupes de recherche ou d'expertise ayant d'une façon ou d'une autre été impliqués dans les décisions de 1985 appa-

raît très significative. Participant au groupe MIR comme au groupe d'experts réunis par la SNTS, disposant, grâce au Dr Brunet et au Dr Weisselberg de contacts à la DGS, ils sont bien placés pour être informés des problématiques discutées par les médecins d'hémophiles, les experts du réseau transfusionnel et l'administration, et pour faire bénéficier ces derniers de leur connaissance du SIDA et du virus.

Si l'insertion institutionnelle du Dr Leibowitch est moindre, il collabore cependant avec le Dr Sultan, très présente à l'AFH et membre du groupe de coordination transfusion-hémophile, ainsi qu'avec le Dr Pinon, qui fait partie du groupe d'experts de la SNTS. Enfin, comme le Dr Rozenbaum, il n'éprouve pas de difficultés à communiquer avec la presse.

Le dépistage : des positions divergentes, et pas toujours cohérentes

Sur le problème du dépistage des dons du sang, les positions des chercheurs sur le SIDA sont très divergentes entre l'équipe française et le Dr Leibowitch.

Si le Dr Montagnier fait bien référence au risque de SIDA transfusionnel dans une demande d'intervention pour obtenir une subvention européenne en début d'année, on ne trouve guère de traces d'un engagement prononcé en faveur d'une mise en œuvre rapide de cette mesure lorsque le débat sur son opportunité devient public. Au contraire, le Dr Rozenbaum affirme à plusieurs reprises que le dépistage systématique des dons posera plus de problèmes qu'il n'en résoudra. Quant au Dr Montagnier, il se contente de juger dans une interview que c'est une *« période désagréable pour les receveurs »*.

L'abstention de l'équipe française paraît d'autant plus remarquable qu'elle isole largement le Dr Leibowitch dans ses efforts publics pour convaincre de la nécessité d'instaurer ce dépistage ; elle fait apparaître ce collaborateur du Pr Gallo davantage comme un défenseur du test Abbott que comme un scientifique inquiet. La position de ce dernier n'est d'ailleurs pas d'une cohérence irréprochable : le risque de transmission du virus par une personne séropositive lui paraît justifier la généralisation rapide du dépistage de son don de sang, mais pas qu'il soit informé de son état pour pouvoir protéger ses partenaires sexuels.

Les risques courus par les hémophiles et la validation tardive du procédé de chauffage de Lille

S'agissant du traitement des hémophiles, ni le Dr Leibowitch, ni l'équipe française ne paraissent avoir attiré l'attention de l'administration, voire des journalistes sur les risques que présentaient les concentrés non chauffés français pour les hémophiles.

Pourtant, les chercheurs sur le SIDA, l'équipe française ou le Dr Leibowitch, sont en contact avec des médecins d'hémophiles. Mais les médecins avec lesquels ils ont travaillé sont aussi

conseillers de l'AFH et pour la plupart très impliqués dans la promotion des concentrés et d'une thérapeutique intensive de l'hémophilie.

Or, les chercheurs de l'équipe française jugent que le séropositivité des hémophiles est fonction de l'intensité de leur traitement. Mettre l'accent sur les risques des produits anti-hémophiliques et de la thérapeutique intensive susciterait donc de vifs débats avec les médecins d'hémophiles, et constituerait une immixtion dans les rapports étroits noués entre ces médecins et leurs patients, comme dans les rapports de la direction de l'AFH avec les hémophiles. Leur argumentation pourrait de surcroît être mise en doute, puisqu'au même moment, ils insistent sur les incertitudes entourant l'évolution d'une infection par le LAV et font le parallèle avec l'hépatite B.

Au regard de cette résistance manifeste à la remise en cause du traitement par les concentrés, le manque d'intérêt apparent de l'équipe française de recherche sur le SIDA pour l'évaluation de la technique de chauffage du CTS de Lille apparaît frappant : il faut 4 mois pour que le Dr Montagnier confirme son efficacité[135].

Un enjeu perçu comme important : la place du séropositif dans une société sujette à des réactions de panique

De façon générale, les chercheurs sur le SIDA sont confrontés à une alternative difficile. La spécificité du SIDA et sa médiatisation suscitent des réactions irrationnelles, et l'on peut craindre que les séropositifs fassent l'objet d'une forme de ségrégation sociale, qui serait scientifiquement injustifiée au regard des connaissances acquises sur les modes de contamination.

Les premiers dépistages sur les groupes à risque ont montré que les séropositifs sont bien plus nombreux que les cas de SIDA. Le dépistage des dons du sang est mis en place pour protéger les receveurs du SIDA, et il mettra en évidence des donneurs séropositifs. On peut donc s'attendre à ce que le public associe logiquement séropositivité et risque de transmission du SIDA, et que l'exclusion déjà observée à l'égard des malades du SIDA s'applique aux séropositifs. D'autre part, le séropositif lui-même, qui risque d'être confronté à la méfiance voire à la réprobation de son entourage, va vivre avec une véritable épée de Damoclès au-dessus de lui. Or, on l'a vu, le devenir des porteurs de l'anticorps demeure inconnu. L'hypothèse que

---

135 Le juge Bertella-Geffroy a relevé ce délai : *« Le Pr Montagnier l'explique par ses diverses activités ». (OBJ, 1999, p. 231).* Témoignant devant la cour d'appel de Paris, le 26 mai 1993, le Pr Montagnier indique: *« en 1985, on savait que le chauffage inactivait le virus, mais le CNTS et d'autres centres n'ont pas réalisé l'importance de cette connaissance [...] L'information scientifique et médicale n'a pas été traduite suffisamment tôt dans les faits.» (Le Monde, 28/05/93).*

l'infection par le LAV ne donne naissance qu'à une affection chronique, d'évolution lente et rarement mortelle[136], n'est donc pas exclue.

Face aux enjeux touchant la place du séropositif dans la société, les scientifiques font le choix de privilégier l'hypothèse la plus rassurante. Comme le recommande d'ailleurs le comité d'éthique, ils *« se servent des incertitudes qui font tellement difficulté »*.

Cette stratégie de « normalisation » de la séropositivité constitue une contrainte pour l'intervention des chercheurs dans les débats publics. À la fin du printemps, une prise de position sur le risque transfusionnel aurait un impact sans doute important ; elle ferait certes prendre conscience de risques qui sont peut-être sous-estimés, mais paraîtrait aussi justifier les discours alarmistes et pourraient susciter des réactions difficilement contrôlables. Le bilan coût/avantage de l'intervention opposera ainsi ses effets positifs, en termes de réduction du risque de transmission de la maladie, à ses effets négatifs, le risque de favoriser la stigmatisation des séropositifs et des malades du SIDA.

ELÉMENTS DE VALIDATION EXTERNE

Notre analyse s'écarte nettement de l'interprétation dominante des décisions de 1985 particulièrement sur la stratégie de l'AFH et des médecins promoteurs des concentrés. Il est donc important de proposer des éléments de validation externe.

Nous avons déjà signalé, dans notre chapitre méthodologique, n'être pas en mesure de présenter une analyse approfondie des débats internes auxquels la stratégie thérapeutique de l'hémophilie a donné lieu depuis la fin des années 1970. Cependant, de 1983 à 1985, les prises de positions du bureau de l'AFH et de certains médecins (Dr Sultan, Dr Larrieu, Dr Gazengel) en faveur d'une consommation intensive de concentrés, notamment chez les jeunes enfants, sont claires, tout comme la tonalité très nettement défensive du numéro de septembre de la revue de l'AFH. A Paris, le Dr Vergoz n'est visiblement pas en accord avec cette politique, puisque dans son centre ne recourt à la thérapie transfusionnelle que de façon parcimonieuse. Quant au Pr Izarn, membre d'honneur de l'AFH, il accorde, dans son historique des progrès de la thérapeutique, moins d'importance aux concentrés qu'à l'apparition des cryoprécipités, et rapporte avec une certaine distance la stratégie de promotion de la prophylaxie adoptée par l'AFH depuis 1980.

Des témoignages d'hémophiles ont été recueillis en 1990 par Carricaburu (2000) et entre 1990 et 1992 par Bastin (1993). Ils fournissent des éléments de validation sur plusieurs points

---

[136] Le SIDA étant la rare conséquence, souvent mortelle, d'une infection par le LAV, cette dernière peut être considérée comme rarement mortelle.

cruciaux de notre analyse.

On ne dispose pas, à l'exception de celui de J. Péron Garvanoff publié par Libération, de témoignages d'époque sur la façon dont le dépistage des hémophiles a été effectué, sur celle dont ils ont été informés, et sur les produits qui ont été prescrits et distribués aux hémophiles. Selon Bastin & al. (1993) et Carricaburu (2000), certains hémophiles ont été laissés dans l'ignorance de leur séropositivité par leurs médecins traitants, parfois pendant plusieurs années, et que d'autres l'ont été par simple courrier. Des contaminations familiales se sont produites.

Plusieurs extraits d'entretiens de Carricaburu (2000) montrent que certains hémophiles mettent en cause la responsabilité de leurs médecins traitants, notamment dans la poursuite de la promotion des concentrés et de la prophylaxie, et ce indépendamment de la contamination des produits et des décisions prises par les centres de transfusion[137].

> *« [Je ne] leur reproche rien [mais je me demande quand même] pourquoi ils ne nous ont pas prévenu qu'il fallait arrêter de se perfuser souvent... Mais je n'ose pas leur demander... et puis je crois que je connais la réponse... c'est un dialogue impossible » (Carricaburu, 2000, p. 184)*

> *« Ca me perturbe beaucoup cette histoire, car quand même, c'est bien parce que les hémophiles se transfusaient très souvent qu'il y en a autant de contaminés... La plupart des vieux qui ne se perfusaient pas beaucoup, ils sont passés au travers... Ca pose pas mal de questions... même si on n'a pas les réponses... [...] Ce que je trouve incroyable, c'est que, que ce soit le Dr X ou le Dr Y, le discours n'a pas changé d'un poil : nous, comme on n'est pas contaminés, et ben il faut continuer comme avant ! Mais c'est plus possible et ça, les médecins, ils comprennent pas que ce n'est plus pareil ! [...] A mon avis, ce qui a vraiment changé c'est qu'on n'y croit plus du tout à leur baratin... et ils ne s'en rendent même pas compte » (Carricaburu, 2000, p. 175)*

> *« Même si on restait un peu méfiant, nous les vieux, on pensait quand même pas qu'en jouant les apprentis sorciers, les médecins allaient provoquer une telle catastrophe, c'est quand même un sacré échec de la médecine... alors qu'ils nous baratinaient constamment que l'hémophile, c'était fini ! [...] Je ne comprends pas comment ils ont encore le culot de dire à des parents d'hémophiles "perfusez vo-*

---

137 Les personnes interviewées par Carricaburu mettent en cause de façon non équivoque les spécialistes de l'hémophile, incitant au traitement intensif. Les entretiens réalisés par Bastin & al. comportent également des mises en cause de médecins, mais ne permettent pas de distinguer entre les médecins traitants des hémophiles et les responsables d'ETS. La distinction, très importante, est malaisée à établir, puisque plusieurs médecins d'hémophiles sont rattachés à des centres de transfusion, voire responsables d'ETS, notamment en province. Très critique à l'égard du CNTS et du réexamen des responsabilités de l'AFH et des spécialistes de l'hémophilie, qualifié de « *désinformation et tentative de discrédit des victimes* », Bastin & al. ne lèvent jamais l'ambiguïté.

tre gamin, allez-y, maintenant les produits sont sûrs". L'autocritique, ils n'ont pas l'air de connaître ! [...] C'est que quand même, on le sait tous, que "se perfuser au moindre doute", comme ils disent, c'est de la connerie ! S'ils n'avaient pas encouragé les hémophiles à se piquer pour un oui ou pour un non, on n'en serait pas là et y en aurait pas 1 200 à attendre la mort ! Faut être clair : c'est de leur faute s'il y en a autant [...] C'est pas de leur faute si les produits sont contaminés, mais c'est de leur faute parce qu'ils n'ont pas dit : "Stop ! On arrête tout !". Mais ça, je peux vous le dire ici, mais c'est sûr que je leur dirai pas, mais j'en pense pas moins... et je suis pas le seul ». (Carricaburu, 2000, pp. 175-176)

« Pendant je ne sais combien d'années, ils nous ont baratiné que l'hépatite, c'était pas grand chose, et nous, qu'est-ce qu'on pouvait faire d'autre que de les croire alors que de toute façon, on est tous contaminés ! Et puis tout d'un coup, on se rend compte qu'il y a des hémophiles qui en crèvent... Alors je ne sais pas jusqu'à quel point ils savaient ou pas, mais en tout cas moi je me pose des questions... [...] Je ne sais pas si je peux le dire... mais je me demande s'ils ne faisaient pas exprès de fermer les yeux, si vous voyez ce que je veux dire... ça leur permettait d'avancer quand même » (Carricaburu, 2000, p. 177)

Bastin & al. (1993) citent des courriers d'hémophiles, publiés par la revue de l'AFH en décembre 1986 :

« Mon désaccord avec la politique de l'association date du tournant pris lorsqu'elle a opté pour les inondations de perfusions. Que l'association informe sur tout ce qui se fait, y compris sur un stage de ski tenant à coup de perfusions fait par une équipe médicale se faisant mousser, c'est son rôle. Mais qu'elle emboîte le pas avec chaleur, cela a manqué de distanciation » (Bastin & al., 1993, p. 90)

« Je conçois du ressentiment vis-à-vis des médecins de plusieurs centres qui ne m'avaient pas informé des risques et laissé croire qu'ils étaient faibles. On aurait pu me laisser juge, à 51 ans, de faire une hémarthrose de plus ou celui d'être contaminé. Je n'ai pas apprécié cette sous-information de la part de gens qui savaient. L'information n'est pas brillante non plus dans les bulletins de l'association » (Bastin & al., 1993, pp 90-91).

Bastin & al. (1993) indiquent aussi que des tensions importantes sont apparues au sein de l'AFH et avec les médecins spécialistes de l'hémophilie dès le premier semestre 1987, au moment où l'AFH commence à examiner les possibilités de réparer le préjudice subi par les hémophiles séropositifs. En particulier, des médecins spécialistes s'opposeront à l'action qu'engage l'AFH, et à la centralisation des demandes de réparation par cette dernière :

« Certains cliniciens, surtout des cliniciens parisiens, étaient violemment opposés à ce que l'association [...] se trouve chargée des règlements effectués au titre du protocole [d'indemnisation] [...] La situation s'est véritablement dégradée lors-

que l'AFH a invité les victimes à déposer un recours gracieux auprès du ministère de la santé. Cette initiative a suscité la réaction violente d'un clinicien qui a dénoncé le mélange des rôles et est parvenu à faire dessaisir l'association de sa mission de règlement pour les derniers dossiers » (Bastin & al., 1993, p. 143)

Bastin suggère d'ailleurs que la forte dépendance des hémophiles à l'égard de leurs médecins traitants n'est pas étrangère au fait que leur rôle n'ait pas été publiquement mis en cause :

« Sans doute le souci d'assurer à tous la possibilité de se faire soigner sans problème explique-t-il que l'AFH ait continué à ménager les médecins traitants alors que le comportement au cours des années critiques des plus proches d'entre eux était suspecté. Le communiqué diffusé à l'issue de l'Assemblée générale de l'AFH des 1er et 2 juin 1991 est significatif à cet égard puisque les patients trompés accréditent eux-mêmes l'idée que "leurs" médecins traitants étaient ignorants des risques encourus, les affranchissant ainsi de toute responsabilité :

> *"L'AFH regrette amèrement que les hémophiles, leur association et leurs médecins traitants n'aient pas été informés et alertés sur la réalité des risques liés à l'usage des produits français" (Bastin & al., 1993, p. 155).*

SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Une approche historique et contextualisée fait ainsi apparaître que les interprétations et les décisions prises en 1985 sont le résultat de processus plus complexes que ceux avancés par l'analyse judiciaire. Des mécanismes et des réflexes déjà éprouvés dans le passé, sur d'autres problèmes que le SIDA, y jouent un rôle central. Loin d'être le fruit d'une manipulation par quelques acteurs corrompus, ces décisions sont le résultat du jeu combiné de nombreux acteurs autonomes, dont les perceptions, les objectifs, les analyses et les réflexes d'action sont largement structurés par leur paradigme stratégique. Tous les acteurs agissent dans un contexte de forte incertitude scientifique, qui constitue moins une donnée objective qu'une ressource stratégique très plastique : l'existence de nombreuses ambiguïtés ouvre en effet un vaste champ aux stratégies de construction et d'interprétation des données.

LE RÔLE STRUCTURANT DES PARADIGMES DANS LES DÉCISIONS DE 1985

Le risque infectieux, une dimension structurelle de la thérapeutique transfusionnelle

Toute thérapeutique transfusionnelle comporte des risques, parmi lesquels le risque de transmission d'infections du donneur au receveur. Au début des années 1980 l'hépatite non-A non-B constitue dans les pays développés le principal risque infectieux auquel les receveurs de dérivés sanguins, et notamment les hémophiles, sont exposés. Son étiologie et son histoire naturelle sont mal connues, mais sa propension à dégénérer en hépatite chronique active est progressivement établie.

Dès 1981, il apparaît que le dépistage des ALT serait un moyen de réduire de façon significative ce risque transfusionnel ; mais aucun pays n'impose ce test sur les dons du sang. Or, le risque n'est pas négligeable, pas plus en France qu'aux États-Unis : de 6% à 10% des receveurs de sang d'origine bénévole sont infectés par l'hépatite non-A non-B. Les producteurs de dérivés sanguins, les prescripteurs et, au moins par défaut, les administrations sanitaires acceptent donc un taux non négligeable de contaminations des receveurs par une infection virale à évolution lente[1].

---

1 De ce point de vue, il est remarquable que l'attention, en matière de contaminations transfusionnelles, se soit focalisée quasi exclusivement sur le SIDA, laissant dans l'ombre les hépatites, et notamment l'hépatite non-A non-B. Le dépistage des ALT est proposé dans la littérature scientifique en 1981, celui des anti-HBc en 1984. Des études prospectives françaises confirment l'efficacité du dépistage des ALT en 1985. Le dépistage des ALT sera instauré en France en avril 1988, celui des anti-Hbc en septembre 1988.

L'analyse détaillée de la chronologie de la production scientifique montre que les données produites demeurent équivoques tout au cours de la période étudiée, qu'il s'agisse du SIDA, des effets du chauffage sur les concentrés ou, dans une moindre mesure, de la qualité des tests de dépistage.

Les incertitudes scientifiques les plus structurantes sont celles relatives à l'évolution à long terme des hépatites non-A non-B, à l'existence d'une relation entre les anomalies immunologiques observées chez de nombreux hémophiles et le SIDA, puis, à partir de fin 1984, celles relatives à la nature de la relation entre l'infection par le virus LAV/HTLV-III et le SIDA. S'agissant du chauffage, les incertitudes portent notamment sur son efficacité, puis sur le caractère généralisable des premières études à ce propos, d'autant plus que les procédés de fabrication sont très divers.

Le caractère particulier du SIDA, les craintes et les réactions qu'il suscite et la caisse de résonance que constitue la presse, jouent un rôle important dans les mécanismes d'interprétation des incertitudes scientifiques existantes : **face à deux hypothèses, la plus rassurante sera souvent privilégiée**, particulièrement en termes de communication à destination du public. De façon paradoxale, l'insistance mise par les experts à proposer des interprétations rassurantes est directement proportionnelle à l'intensité des extrapolations alarmantes avancées par les non-spécialistes et à l'existence de réactions « irrationnelles » dans le grand public.

En 1985, la totalité des spécialistes français insistent ainsi sur le fait que le SIDA n'est qu'une complication rare de l'infection par le LAV, et propose une analogie avec l'hépatite B, maladie chronique d'évolution lente qui n'a jusqu'alors jamais suscité l'inquiétude des hémophiles, des ETS, du ministère ou de la presse. Les décisions prises par les différents acteurs s'inscrivent dans ce contexte.

L'AFH et les promoteurs de concentrés : libérer les hémophiles de leur maladie grâce à une thérapeutique très intensive

Les décisions des médecins d'hémophiles et des responsables de l'AFH sur l'ensemble de la période 1983-1985 s'inscrivent dans une problématique stratégique très largement autonome, qui dépasse d'ailleurs en grande partie le cadre national. Elles sont le résultat d'une orientation stratégique adoptée dix ans plus tôt : **la promotion d'une thérapeutique intensive à base de concentrés, étape ultime de la normalisation de l'hémophilie.** Cette démarche, et surtout le dérivé qui l'autorise, deviennent les valeurs centrales du paradigme de l'AFH et d'une partie des médecins traitants.

Pour imposer cette nouvelle démarche aux hémophiles et à leur environnement, ses promoteurs, en France et à l'étranger, ont en constamment minimisé les risques infectieux, *pariant*

notamment sur une évolution bénigne des hépatites non-A non-B chez les hémophiles. Début 1985, ce pari ne paraît pas encore invalidé.

Dès son apparition, le SIDA fait l'objet des mêmes mécanismes de réduction de l'ambiguïté, et des paris comparables sont faits pour ne pas remettre en cause le recours aux concentrés. Début 1985, certains de ces paris faits en 1983 s'avèrent rétrospectivement justifiés.

En France, l'AFH et les promoteurs des concentrés « lancent » la prophylaxie chez les jeunes hémophiles, étape ultime dans la normalisation de l'hémophilie, au moment où le SIDA apparaît. Cette stratégie est particulièrement volontariste : à l'étranger, si le traitement par les concentrés n'est pas remis en cause pour les hémophiles déjà traités, la prudence est recommandée pour les hémophiles de moins de 4 ans et les nouveaux cas d'hémophiles. Pour les promoteurs français de la prophylaxie, la perspective de préserver totalement le jeune hémophile des séquelles articulaires constitue un progrès tel que tout risque associé en apparaît négligeable.

Avec le SIDA, maladie médiatique, un nouvel enjeu est le maintien de la confiance des hémophiles et de leurs parents dans les concentrés : il faut donc contrer les informations de la presse qui pourraient les alarmer, par une communication rassurante et un appel à faire confiance aux médecins traitants. L'indicateur stratégique de l'AFH, la consommation, en devient d'autant plus surveillé. Il ne permet plus seulement de comparer la qualité des soins reçus par l'hémophile français par rapport aux autres pays, il mesure aussi la confiance qu'accordent les hémophiles et les médecins traitants aux tenants du traitement intensif.

De simple moyen au service d'une stratégie thérapeutique de long terme, **le concentré est devenu l'objectif à court terme de la stratégie de ses promoteurs**, et ce d'autant plus qu'il fait l'objet de suspicions. Cette évolution entraîne un raccourcissement notable de l'horizon d'analyse et des critères de décisions. En particulier, *des balances coûts/avantages valides sur la longue durée sont transposées à des décisions instantanées ou sur de courtes périodes*. Les thérapeutiques modernes à base de concentrés ayant augmenté l'espérance de vie de l'hémophile, *chaque* injection de concentré est présentée comme un geste absolument vital. Les cryoprécipités congelés s'avérant, *sur la durée*, exposer l'hémophile à des risques comparables à ceux des concentrés, les deux produits apparaissent équivalents *même sur une courte période*.

Parallèlement à l'émergence du SIDA, 1984 marque aussi la fin d'une période d'affrontements parfois très vifs de l'AFH avec le réseau transfusionnel. Le compromis qui s'établit autour d'une adaptation progressive et coordonnée de la production aux souhaits de l'AFH permet de revenir à de relations coopératives ; en particulier, une réelle collaboration technique s'établit entre les experts cliniciens et les deux principaux fractionneurs. La recon-

naissance officielle du comité national de l'hémophile couronne la stratégie de reconnaissance institutionnelle de l'hémophilie et fait de l'AFH l'interlocuteur légitime du réseau transfusionnel, habilité à participer à la définition d'une politique transfusionnelle nationale.

À partir de la fin 1984, les promoteurs des concentrés français sont dans une situation d'escalade assez typique : ils se sont très fortement impliqués dans cette politique, et le coût d'une réorientation serait très élevé. Les interprétations unanimement rassurantes des spécialistes du SIDA, qui multiplient en 1985 les analogies avec une maladie d'évolution lente jugée depuis longtemps négligeable, l'hépatite B, et les paris apparemment gagnés à propos de l'hépatite non-A non-B puis des anomalies immunologiques constituent autant de justifications à l'abstention de toute action qui risquerait de mettre en lumière les conséquences des choix passés et de remettre radicalement en cause la stratégie d'émancipation des hémophiles grâce à un traitement intensif. Fait notable, même les médecins traitants peu favorables à la thérapeutique intensive à base de concentrés ne se sont pas publiquement opposés à la stratégie d'abstention et de silence de leurs confrères et des responsables de l'AFH.

La Direction générale de la santé : amener le réseau à relever le défi de l'autosuffisance et de la concurrence.

En matière de transfusion sanguine, les pouvoirs publics, qui ont contribué à la constitution d'un réseau très dense et très hétérogène, ne disposent pas réellement d'une doctrine stratégique propre. Le mode de régulation qui s'est constitué dès les années 1950 demeure très prégnant : en dehors des prix de cession, la DGS accepte ce que les ETS sont unanimes à réclamer, et ne leur impose pas ce qu'ils ne sont pas unanimes à accepter. Dans ce dernier cas, si une intervention paraît cependant nécessaire, elle prend une forme suffisamment souple pour respecter de facto l'autonomie de chaque directeur d'ETS. La volonté d'autonomie des membres du réseau, leur hétérogénéité et leurs divergences d'intérêt font que rares sont les demandes unanimes, ce qui assure au moins à court terme la viabilité économique et technique de ce modèle de régulation : la qualité du réseau est très diverse, et globalement très moyenne[2], mais sa mise à niveau réclamerait des moyens financiers et surtout une réforme structurelle de grande ampleur, qui ne sont pas à la portée du ministère.

L'État ne dispose d'aucun moyen politiquement acceptable de faire évoluer rapidement la structure du réseau : l'indépendance juridique des centres, leur ancrage local et leurs réseaux politiques et associatifs laissent les pouvoirs publics démunis. Comme l'exprime le Dr Gar-

---

2 Les responsables du réseau reconnaissent eux-mêmes que les petits centres ne peuvent pas opérer dans des conditions satisfaisantes ; or, ces petits centres sont très nombreux.

retta dans son rapport de 1980, seule une crise majeure justifierait une refonte totale du système[3].

Si elle n'a jamais été beaucoup sollicitée par un réseau soucieux de ne pas aggraver ses charges, la DGS n'a jamais manifesté un intérêt prononcé pour la sécurité des produits sanguins, et notamment la prévention des infections transmissibles par le sang. Lorsque, dans les années 1970, le Dr Charbonneau rompt avec la tradition de laisser-faire bienveillant de ses prédécesseurs, c'est parce l'instauration d'un contrôle technique est finalement le seul moyen de faire évoluer un réseau encore très artisanal et de plus en plus concurrencé par l'industrie privée sur le marché des immunoglobulines. L'attention se porte principalement sur les centres de fractionnement, qui sont les plus exposés à cette concurrence. Mais tout au cours des années 1970, l'hépatite post-transfusionnelle et plus généralement les mauvaises pratiques du réseau en matière de prévention des infections transfusionnelles (qu'il s'agisse de la sélection clinique des donneurs, avec l'absence de médecins ou du test de dépistage sérologique de l'HbsAg), pourtant mises à jour par les nombreuses inspections effectuées à cette époque, ne suscitent aucune réaction forte de la DGS[4].

À la fin des années 1970, c'est l'AFH qui joue de facto le rôle d'aiguillon à l'égard du réseau dépassé cette fois sur le marché des concentrés. Toujours aussi dépourvue de moyens, la DGS laisse cette « association de consommateurs » agir, en dépit du coût de la thérapeutique qu'elle promeut. Cette approche libérale donne des résultats : le conflit entre le réseau et les hémophiles s'apaise grâce à la mise en place du groupe de coordination où les centres de fractionnements, l'AFH et ses médecins conseillers négocient le rythme d'accroissement de la consommation, et l'autosuffisance nationale en produits anti-hémophiliques est en passe d'être atteinte.

En matière d'expertise technique, la réorientation de l'activité de la SNTS sur des axes plus opérationnels facilite le retour à la sous-traitance : la SNTS, et notamment le Dr Habibi, nouveau conseiller, prend ainsi en charge le dossier du SIDA transfusionnel en collaboration avec des membres du ministère et de l'équipe française de recherche.

Sur ce dossier, **la DGS ne prend pas d'initiative, mais réagit plutôt à des pressions extérieures**. En 1983, c'est la pression de la presse qui la conduit à *recommander* une mesure d'information des donneurs à *tous* les ETS, contre l'avis du réseau et celui de l'équipe de re-

---

3 De ce point de vue, il est rétrospectivement frappant de constater que ce sont les « affaires du sang contaminé » qui ont donné à l'État les moyens politiques de restructurer le réseau français, d'abord en obligeant en 1993 chaque ETS à signer une convention avec un organisme de normalisation et de contrôle technique, l'Agence Française du sang, puis en « nationalisant » en 2000 le réseau par la création de l'Établissement français du Sang, dans lequel durent se fondre tous les ETS existants.

4 Les accidents mortels provoqués par l'albumine du CNTS conduisent à un renforcement du rôle du LNS, et mais aucune mesure n'est prise de 1972 à 1983 pour réduire les infections post-transfusionnelles.

cherche française sur le SIDA ; la grande autonomie explicitement laissée à chaque ETS dans l'application de la mesure compense cette rupture avec les principes de non-ingérence sur des domaines où le consensus n'est pas établi. Le scandale de l'Hevac B et les réactions aux questionnaires du CNTS montrent d'ailleurs la grande sensibilité médiatique du sujet.

En 1985, la DGS, qui n'a pas anticipé les conséquences de la prochaine disponibilité des tests de dépistage et ne dispose pas de doctrine sur le sujet[5], se trouve prise de vitesse et doit réagir à de multiples initiatives extérieures ; les pressions des producteurs de tests, du réseau, les initiatives du LNS, les interventions des cabinets ministériels, celles de l'administration pénitentiaire, l'attention de plus en plus impatiente de la presse. Les enjeux de dossiers en apparence purement techniques sont multiples : politiques (l'État va prendre sa première mesure d'ampleur dans le domaine du SIDA), industrielles (Diagnostics Pasteur), sociales (des séropositifs vont être identifiés hors des groupes à risque) ; certaines conséquences risquent d'être difficiles à maîtriser (séropositivité dans les prisons). Dans ce contexte, les membres de la DGS adoptent des démarches de type rationnel (examen de l'opportunité du dépistage par le Dr Brunet) mais le plus souvent bureaucratique (Mme Pierre et G. Toussaint sur tous les sujets).

La continuité domine largement dans la perception des priorités de la DGS en matière transfusionnelle : **les principaux enjeux du réseau sont toujours définis en termes industriels et économiques.** En mettant constamment l'accent sur l'impératif de l'autosuffisance (les immunoglobulines d'abord, les concentrés ensuite), la DGS ne peut que renforcer les tendances productivistes d'un réseau soucieux de rentabiliser ses frais fixes. Il est frappant de constater qu'aucune circulaire n'a jamais attiré l'attention des médecins prescripteurs sur l'intérêt de limiter la pratique des transfusions sanguines. Or, l'augmentation de la production de produits plasmatiques s'accompagne de celle de dérivés labiles, et les ETS n'ont donc aucun intérêt à freiner une consommation française très élevée.

Cette vision industrielle et concurrentielle du réseau et des enjeux auxquels il est confronté est bien illustrée par les positions du Pr Ruffié, qu'il s'agisse de son rapport qui recommande que le fractionnement s'attache d'urgence à relever le défi des biotechnologies, en partenariat avec l'industrie privée nationale, ou de ses critiques sur la situation du CNTS, soupçonné d'avoir manqué l'occasion d'investir dans une technologie adoptée par certains concurrents, la chromatographie. Si la position concurrentielle du réseau s'est améliorée, notamment sur le front des concentrés et des immunoglobulines, cela n'est sans doute que provisoire : les biotechnologies risquent de déstabiliser le réseau transfusionnel, ce qui rend nécessaire la constitution de centres industriels renforcés.

Le réseau transfusionnel : garantir l'indépendance et l'équilibre financier des ETS

Au sein des ETS, les décisions prises s'inscrivent dans des problématiques et des pratiques assez largement homogènes, et très directement issues du paradigme du réseau. Les plus notables sont les compromis permanents entre les impératifs de gestion de l'ETS et la sécurité des produits, et le maintien d'une véritable « loi du silence » sur les pratiques des ETS les plus portés au compromis[6]. La valeur cardinale du réseau apparaît bien être **l'indépendance des directeurs d'ETS**, valeur fondée sur la spécificité de chaque ETS, et dont découle la volonté de ne pas provoquer des actions intempestives car nécessairement indifférenciées des pouvoirs publics.

C'est cet axe qui donne une réelle cohérence aux différentes décisions prises au sein du réseau à propos du SIDA, qui paraissent sans cela curieusement contradictoires : activisme et action publique sur le dépistage sérologique (avec cependant une volonté de comparer les différents tests qui semble a posteriori source de retard), discrétion et compétition entre les centres de fractionnement sur les procédés de chauffage, laxisme et silence prolongé sur les collectes et les produits, notamment les stocks de concentrés non chauffés. Ces contradictions s'observent tant au niveau des institutions du réseau que de certains responsables d'ETS.

Sur la sécurité des approvisionnements, les réflexes habituels du réseau largement éprouvés sur les hépatites et le paludisme et confirmés par les premiers dépistages du SIDA ont joué :

- manque d'intérêt et de confiance pour des méthodes de dépistage indirect (sélection clinique, anti-HBc) d'application malaisée et/ou coûteuse, peu spécifiques et qui s'avèrent de surcroît *peu sensibles, donc inefficaces*[7] ;
- sensibilité aux faux positifs, encore accrue, s'agissant du dépistage de l'anti-LAV/HTLV-III par la nécessité de confirmer les séropositivités ;
- faible attention aux limites techniques des tests sérologiques (période muette, faux négatifs) ;
- possibilité de *réhabiliter* sur des bases sérologiques des donneurs qui auraient été jusqu'alors exclus pour des raisons cliniques ;

---

5 En janvier 1985, la principale mesure de prévention prise par la DGS est la confection d'une brochure d'infomation du donneur.

6 par gestion nous entendons à la fois la dimension strictement financière (maintenir l'équilibre financier du centre) et l'équilibre quantitatif à établir entre l'offre et la demande de produits.

7 Le parallèle est frappant entre l'hépatite B et le SIDA. Les premiers dépistages de l'HbsAg avaient montré que présence de l'antigène et antécédents d'ictère ne sont pas corrélés. Les dépistages effectués à partir de janvier 1985 à Cochin sur les collectes de rues montrent que présence d'anti-LAV/THLV-III et appartenance à un groupe à risque ne sont pas corrélées. Dans les deux cas, le dépistage sérologique prouve a posteriori l'inefficacité de la sélection clinique.

- absence de réorientation des collectes au vu des taux de séropositivité sur certains lieux de collecte.

L'activisme du réseau sur le dépistage à partir du printemps 1985 est facile à comprendre : la réalité du risque que représente le SIDA apparaît au moment où un test de dépistage *direct* devient disponible, et où le ministère insiste sur la responsabilité juridique des ETS. Cependant, l'impératif d'autonomie et les problématiques financières demeurent prégnantes : l'évaluation des tests menée au sein du groupe d'experts de la SNTS est essentiellement un moyen de préserver la liberté de choix des ETS, et notamment celle de choisir le test le moins cher, celui d'Abbott ; d'autre part, très rares sont les centres à mettre en œuvre le dépistage avant que l'intervention de L. Fabius rende probable sa prise en charge par l'État.

Sur l'ensemble des autres aspects du dossier, les réflexes, les zones d'attention et d'inattention et les priorités sont aussi ceux du paradigme. Les enjeux structurels s'apprécient à deux niveaux : celui de l'ETS, celui du réseau dans son ensemble. Au sein du réseau, la sécurité des produits sanguins a toujours fait l'objet de compromis avec les impératifs de gestion, et n'a jamais fait réellement fait partie des problèmes prioritaires. L'autonomie dont dispose chaque directeur d'ETS, ses contraintes et ses ressources spécifiques, sa situation financière, sa propre perception des risques et son éthique personnelle en matière de sécurité et de qualité des produits peuvent bien sûr conduire des choix différents d'un centre à l'autre ; mais au niveau du réseau le primat de la spécificité et de l'indépendance de chaque ETS a toujours prévalu, et aucun directeur d'ETS n'a jamais exposé le réseau – c'est à dire son propre établissement – à une intervention de l'État qui aurait comme conséquence immédiate des contraintes supplémentaires touchant de façon indifférenciée chaque ETS.

S'agissant de l'écoulement des stocks, de nombreux ETS, centres de fractionnement ou CTS distributeurs, ne se distinguent pas du CNTS. Ceux qui le font n'en remettent pas pour autant publiquement en question les décisions prises ou entérinées par les responsables du réseau, maintenant cette loi du silence qui constitue l'une des plus anciennes caractéristiques du réseau transfusionnel.

Le réseau a dans le passé observé le silence ou fait preuve d'une longue tolérance sur le plasma liquide, sur les sérums-tests, sur la lenteur du passage au verre, sur les méthodes de dépistage insuffisantes de l'hépatite B, sur les conditions de production défaillantes dans les petits centres ; il observe le silence sur l'épuisement des stocks de produits non chauffés, sur l'absence de rappel des dérivés produits avant l'instauration du dépistage, sur la non suppression du plasma sec, sur les collectes dans des lieux à risques parisiens. Ce n'est que sur les collectes en milieu carcéral que se manifeste finalement une position relativement ferme de la SNTS, en dépit de positions opposées des principaux responsables du réseau.

Cette très forte solidarité des ETS face aux menaces extérieures n'exclut bien sûr pas la permanence d'une forte compétition interne au sein du réseau, notamment entre centres de fractionnements. Le développement concurrentiel de deux techniques différentes par Lille et Paris, tout comme l'absence de coopération avec les 5 autres centres de fractionnement avant juillet 1985 en est une illustration frappante. Face aux menaces que représentent à termes les biotechnologies, l'enjeu est, pour Lille comme pour Paris, de conforter sa position au sein d'un réseau qui devra sans doute être, d'une façon ou d'une autre, se restructurer face aux défis des biotechnologies.

De façon générale, l'indépendance de chaque ETS et donc de chaque directeur d'ETS est bien la valeur centrale du paradigme de la transfusion française, celle qui structure le plus profondément ses systèmes de perception et d'action. Cette indépendance, qui s'ancre dans la structure juridique des ETS et dans leur grande hétérogénéité, constitue le principal facteur de résistance à toute évolution du réseau. L'esprit d'indépendance des responsables d'ETS s'oppose non seulement à toute tentative de régulation extérieure, notamment de l'Etat, mais aussi à toute contrainte interne. À la différence de l'AABB américaine, le réseau n'a pas fait émerger en son sein de réelle structure de normalisation technique et de contrôle de qualité des produits et des processus.

Les années 1970 ont certes vu émerger quelques imprécateurs, qui semblaient remettre en cause le système établi, en particulier son manque de coopération et le retard pris dans certains domaines techniques ; mais ces dissidents ne remettaient pas en cause le primat de l'indépendance de chaque directeur de centre, bien au contraire.

Dans un tel contexte, **il n'existe pas de réelle structure de pouvoir au sein du réseau**. Son paradigme stratégique, structuré autour du primat de l'indépendance de chaque centre, ne peut que faire obstacle à l'émergence d'un système stabilisé de relations de dépendance déséquilibrées. Le réseau ne comporte aucune instance de régulation ou de normalisation centrale : les rapports de dépendance se structurent essentiellement autour des cessions de matière première. Si, en théorie, la zone de fractionnement est le cadre dans lequel ces cessions s'organisent et les prix de cessions sont déterminés par circulaire, ces contraintes ne sont pas respectées, et les ETS font librement jouer la concurrence interne au réseau pour leurs approvisionnements et leurs cessions. Les centres dont l'approvisionnement propre est insuffisant sont ainsi structurellement dépendants des centres excédentaires.

La fragmentation du réseau et la grande autonomie stratégique de ses ETS créent les conditions techniques d'un marché interne concurrentiel. La fragmentation sert de facto les intérêts des ETS plus forts ; quant à l'autonomie stratégique, les plus faibles ne peuvent qu'y être particulièrement sensibles puisque c'est pour eux le moyen de tenter d'aménager les multiples contraintes qu'ils subissent.

De ce point de vue, la position du CNTS au sein du réseau est celle d'une grande faiblesse. Quelle que soit l'influence dont bénéficie le Pr Soulier, figure historique du réseau, il n'en demeure pas moins fortement limité dans ses approvisionnements par les ETS de sa zone de fractionnement, et subit à Paris la concurrence de l'AP-HP. Il compense sa forte dépendance à l'égard de ses collègues par une grande proximité avec les pouvoirs publics, source de financements directs (subventions) et surtout indirects, avec les hausses du prix de cession des produits stables, dont il est le principal producteur. *Ses collègues des centres de fractionnement ont tout intérêt à le laisser se mettre en avant : disposant généralement d'une structure d'activité (conditions d'approvisionnement et niveau des coûts fixes) bien plus favorable, l'augmentation des prix des dérivés du fractionnement entraînera celle de leur marge.* La grande réticence du Pr Soulier face à toute décision qui entraînerait une augmentation des charges des ETS (notamment en matière de dépistage) s'explique aussi par la faiblesse structurelle de la situation de son centre, très vulnérable a toute augmentation de ses charges[8]. Le Dr Garretta ne dispose pas ni de la légitimité historique de son prédécesseur, ni même du statut hospitalo-universitaire ; à sa dépendance technique s'ajoute une infériorité symbolique. Il construit sa légitimité autour d'une démarche pragmatique et « managériale » pour redresser le CNTS et atteindre l'objectif fixé par l'État au réseau, et plus particulièrement aux centres de fractionnement : assurer l'autosuffisance nationale, et mettre fin aux importations.

De façon générale, les responsables des institutions du réseau (CCTS, ADTS, SNTS) n'en sont pas les dirigeants, mais bien davantage les représentants, servant d'intermédiaires avec les pouvoirs publics et qui apparaissent comptables et garants du maintien du réseau dans sa structure existante.

Fin 1985, ces responsables peuvent légitimement penser avoir fait la preuve de leur capacité de réaction et d'adaptation, après la crise de la fin des années 1970 : le réseau a significativement augmenté sa production, en dépit d'une diminution de la collecte, et amélioré l'indicateur stratégique que surveille de près le ministère, le taux d'autosuffisance. D'autre part, la SNTS a reconquis son monopole de l'expertise technique aux pouvoirs publics, que l'intervention du LNS avait mis en danger à la fin des années 1970.

Un silence général au milieu d'une forte médiatisation du SIDA

On l'a vu, le risque infectieux fait partie des risques jugés de facto acceptables par les ETS, la DGS, l'AFH et les médecins d'hémophiles. Si les incertitudes sont grandes sur l'histoire naturelle de l'infection par le LAV/HTLV-III, et si des interprétations rassurantes sont systéma-

---

8 Au demeurant, la situation du CNTS, qui allie difficultés financières, charges de personnel élevées et techniques de production peu satisfaisantes ne met pas le Pr Soulier en position de prétendre à un réel leadership au sein du réseau.

tiquement avancées, il n'en demeure pas moins que dans certains cas, l'infection débouche sur un SIDA fréquemment et parfois rapidement (chez les nouveaux-nés notamment) mortel.

L'une des caractéristiques les plus notables des comportements des différents acteurs impliqués de près ou de loin dans les processus décisionnels de 1985 est le silence et l'abstention de toute action vigoureuse au niveau institutionnel. Même ceux qui s'expriment ne le font finalement qu'avec prudence, de façon partielle, *et les données les plus inquiétantes, pourtant disponibles, ne sont pas mobilisées.*

Ce silence assez largement observé par les acteurs résulte, pour chacun d'eux, d'enjeux différents. Une caractéristique commune paraît cependant être la crainte devant les importantes difficultés que provoquerait l'inscription à l'agenda des problèmes liés à l'infection par le LAV/HTLV-III.

De façon générale, la séropositivité est perçue comme une source de perturbation, tant pour le séropositif lui-même (il va devoir vivre dans l'angoisse et dans l'incertitude) que pour son entourage : quelles réactions de crainte voire de panique ou d'exclusion suscitera-t-il, quelles seront ses réactions, notamment vis à vis des prescripteurs et/ou producteurs des dérivés à l'origine de sa contamination ?

Le risque de contamination que fait subir un séropositif à son entourage (essentiellement ses partenaires sexuels) justifie cependant, selon les trois groupes d'experts successivement interrogés, qu'il soit informé de son état ; mais lorsque l'application de ce principe risque d'avoir des conséquences difficiles à maîtriser ou à supporter, ce risque de contamination est négligé. Dans le cas des transfusés avant la mise en œuvre du dépistage, des prisonniers, voire des hémophiles, rechercher ou révéler la séropositivité suscitera des difficultés importantes ; le problème risquant de s'avérer difficile voire impossible à traiter, il est préférable de l'ignorer[9].

Les enjeux diffèrent évidemment selon les acteurs : les ETS sont confrontés au risque d'actions en responsabilité pour les contaminations antérieures à l'instauration du dépistage sérologique ; les médecins traitants des hémophiles sont exposés à un face à face douloureux avec leurs patients et, comme les responsables de l'AFH, à des critiques sur leur stratégie en matière de concentrés et sur leur politique d'information des hémophiles ; l'État cherche à éviter des mouvements de panique dans les prisons et les membres les plus socialement impliqués de l'équipe de recherche sur le SIDA craignent la stigmatisation des séropositifs.

Alors que l'analogie « pédagogique » avec l'hépatite B ne peut que relativiser le risque de l'infection par le LAV/HTLV-III, l'incertitude scientifique constitue une forte contrainte pour

---

9 Le cas des prisonniers est particulièrement net : les prisons sont considérées comme lieu de détention de personnes *antérieurement* contaminées et non comme lieu de contamination par voie homosexuelle.

toute prise de position privilégiant une vision moins rassurante de la contamination : elle n'est en elle-même qu'une *interprétation*, les données disponibles étant rares, très fragmentaires et très ambiguës. L'image sociale du SIDA constitue une autre contrainte tout aussi forte : les extrapolations et les exagérations auxquelles la maladie donne lieu légitiment le recours à une approche plus factuelle et scientifique. Or, la médiatisation de la maladie est tout à fait disproportionnée avec sa réalité épidémiologique.

LE PARADIGME STRATÉGIQUE ET LES COMPORTEMENTS DES ACTEURS

Le paradigme ou l'intérêt d'une approche diachronique

Dans l'analyse d'une situation concrète, le recours au paradigme stratégique comme outil de compréhension des comportements des acteurs paraît particulièrement utile dans le cas de situations qui seront ultérieurement reconnues comme inédites, et pour lesquelles la rationalité de l'analyste rétrospectif risque fort de différer de celle des acteurs.

En particulier, ce sont les mécanismes établis de traitement des données qui expliquent pourquoi leur caractère inédit n'est pas perçu ; ce sont les représentations de la réalité et des relations causales, les réflexes de perceptions et d'action, les doctrines qui se sont progressivement constituées à la suite des succès obtenus dans le passé, la structure existante de pouvoir qui expliquent que tel problème n'ait pas été inscrit à l'ordre du jour, telle option n'ait pas été examinée, telle solution ou telle stratégie décisionnelle ait été adoptée. À s'en tenir à une perspective trop synchronique, l'analyste peut notamment méconnaître les « bonnes raisons » subjectives qu'avait un acteur de prendre une décision jugée par la suite erronée. Or, dans les « affaires du sang contaminé », les « leçons du passé » ont joué un grand rôle tant à l'AFH qu'au sein du réseau.

Le cas de l'AFH et des médecins d'hémophiles paraît à cet égard assez éclairant : il est difficile de comprendre leur comportement en 1984-1985 sans le replacer dans la dynamique historique et stratégique de la thérapeutique de l'hémophilie. À plusieurs reprises, alors que les risques du traitement intensif étaient évoqués a priori, sur la base de raisonnements ou de données partielles, le pari a été fait d'attendre pour évaluer a posteriori la réalité du risque sur des bases cliniques plus larges. L'hypothèse initiale que le risque était bien moindre que le bénéfice du traitement a été confirmée. L'analyse judiciaire des « affaires du sang contaminé » ne s'étant pas plongée dans l'histoire de l'AFH ni dans la littérature scientifique relative à l'hémophilie en est donc réduite à mobiliser une hypothèse de manipulation des acteurs, dont on a pourtant vu qu'elle ne rendait pas compte d'un certain nombre de données.

De même, s'agissant du réseau, l'attitude des responsables d'ETS à l'égard de la sélection clinique a fait l'objet d'une analyse « stratégique » a priori satisfaisante mais qui paraît, après examen de la dynamique historique, assez incomplète. Setbon (1993) a constaté que le taux

de séropositivité des donneurs mesuré lors de la mise en place du dépistage était très supérieur en France comparé à la Grande-Bretagne ou en Suède, alors que les trois pays avaient mis en place en 1983 une politique comparable d'information des donneurs à risque. Comparant la structure de la transfusion sanguine dans chaque pays, il estime qu'en France, un CTS n'avait aucun intérêt à appliquer les consignes de sélection des donneurs car il supportait directement le coût de la perte des donneurs. C'est la non application par les CTS de la circulaire de 1983 qui serait à l'origine de la forte proportion de donneurs contaminants constatée en 1985 et par conséquence de la forte contamination des receveurs de transfusion français (Setbon, 1993a, 1993b)[10]. De cette analyse découlent des accusations de laxisme contre les ETS et des critiques contre la priorité traditionnellement accordée aux tests de dépistage par rapport à la sélection clinique des donneurs, manifestation d'une croyance dans la toute puissance des examens biologiques (Morelle, 1996 ; Grémy, 2000c).

Cependant, cette analyse ignore le fait que depuis la mise en place du dépistage de l'HBsAg, les dépistages sérologiques comme les enquêtes en cas de contaminations post-transfusionnelles *prouvaient*, aux yeux des acteurs, l'inefficacité de la sélection fondée sur les déclarations du donneur, c'est à dire le peu de confiance que l'on pouvait accorder à ses réponses. Établies de longue date sur l'hépatite et le paludisme, ces vérités ont été *confirmées* par les premiers dépistages sérologiques indirects puis directs du LAV/HTLV-III.

Au demeurant, Setbon, qui s'inscrit pourtant dans une sociologie de l'action concrète, néglige le contexte concret de la pratique des acteurs chargés des collectes de sang. Si le donneur ne présente pas de manifestations cliniques objectives d'un risque infectieux, c'est sur son interrogatoire que repose la *« sélection clinique »*. Le face-à-face entre un donneur bénévole, volontaire pour donner son sang et un médecin inquisiteur qui tente de débusquer des facteurs de risque pour refuser son don est structurellement inconfortable, et relève de l'injonction paradoxale : le CTS a *besoin* du donneur, particulièrement en France où l'on prescrit largement les transfusions de dérivés sanguins, mais doit tout mettre en œuvre pour l'éliminer. Ces difficultés techniques, particulièrement lors de collectes mobiles où une équipe limitée doit accueillir rapidement un grand nombre de donneurs, expliquent que la sélection non sérologique des donneurs constitue un point faible *structurel* de toute organisation de transfusion sanguine soumise à une forte pression de la demande[11].

---

10 Setbon (1993a) s'appuie quasi-exclusivement sur des interviews d'un *« responsable administratif de la DGS »* (selon toute vraisemblance le Dr Brunet, coauteur de la circulaire de 1983) réalisées entre 1989 et 1992.

11 Notre sujet de recherche n'étant pas la recherche des causes de la contamination importante des donneurs et des receveurs français, nous ne pouvons que proposer des hypothèses alternatives ou tout au moins complémentaires de ce fait. Le premier est la bien moindre consommation de dérivés sanguins à l'étranger qu'en France, qui permet aux producteurs de limiter le recours aux collectes chez des donneurs occasionnels (2 millions de dons en Grande Bretagne contre 4 millions en France), et surtout la sensibilité des tech-

Comportements et valeurs

Pour comprendre les comportements des acteurs, nous avons eu recours à l'idéal-type de la « rationalité organisationnelle ». Nous nous sommes efforcés de nous replacer le mieux possible dans la situation opérationnelle des acteurs sans faire aucune hypothèse a priori sur leurs objectifs, leurs valeurs ou leurs stratégies personnelles. Cette approche s'attache donc beaucoup moins à la culture, aux valeurs affichées qu'aux conditions concrètes de l'activité.

Dans l'analyse, la priorité est accordée à la situation *opérationnnelle* des acteurs, à leurs conditions concrètes d'activité, à leurs connaissances, à leur perception de leurs contraintes et de leurs ressources, à leurs difficultés matérielles et aux moyens qu'ils trouvent pour les résoudre. Les valeurs affichées par les acteurs et l'organisation à laquelle ils appartiennent sont certes à prendre en compte, mais elles doivent être rapportées à la réalité opérationnelle.

Dans le cas du réseau transfusionnel en particulier, les occasions de célébrer ou de défendre les valeurs d'un système fondé sur le bénévolat et l'anonymat du donneur sont nombreuses, et cela peut donner à penser que ces valeurs jouent un rôle très structurant. Cependant, on l'a vu en étudiant l'origine du réseau, certaines valeurs sont en étroite relation avec des contraintes opérationnelles et des objectifs stratégiques des acteurs : la transfusion de masse indépendante des hôpitaux a besoin du don anonyme, et le valorise. D'autres valeurs, auxquelles les responsables d'ETS paraissent très attachés, comme la direction médicale des ETS, permettent de mettre en avant la spécificité de l'ETS par rapport à l'industrie pharmaceutique. Depuis l'origine cependant, les pratiques concrètes des ETS, qu'il s'agisse de la sécurité des receveurs mais aussi de celle des donneurs, s'écartent parfois significativement de l'éthique médicale qui justifie pourtant leurs prétentions.

De la même façon, si un indicateur stratégique du réseau, l'autosuffisance, joue un rôle important, c'est moins comme valeur à laquelle adhérent ses membres que comme critère d'évaluation d'un *stakeholder*, l'État, susceptible de remettre en cause la légitimité du réseau dans sa forme existante. Car de fait, le réseau dans son ensemble sait s'accommoder d'importations : de nombreux ETS utilisent des sérums-tests de groupage importés, et les ETS non fractionneurs ont toujours jugés disproportionnés les efforts nécessaires pour reconquérir le marché des immunoglobulines. Quant aux centres fractionneurs, ils n'hésitent

---

niques de dépistage de l'hépatite B (qui élimine, avant la survenue du SIDA, des donneurs à risque du SIDA), sans compter l'existence de lieux de dépistage alternatifs, *préalablement* à la mise en place du dépistage de l'anti-LAV/HTLV-III sur les dons du sang. Enfin, le large emploi en France du plasma sec, produit poolé, accroît le risque pour le receveur à taux de contamination des donneurs constants. L'efficacité de la sélection des donneurs opérée à partir de 1983 en Grande-Bretagne n'est d'ailleurs pas totalement confirmée par les données d'époque : les documents d'information rédigés par le ministère ne sont pas toujours distribués aux donneurs (Barnes, 1984), ce qui conduit les autorités à demander début 1985 que les donneurs soient *individuellement* informés du risque, une simple mise à disposition de documents ne suffisant pas (Krever, 1997). D'autre part, en dépit des informations diffusées, des donneurs à risque britanniques ont continué à donner leur sang (Contreras & al., 1985).

pas à envisager des importations de matière première (plasma immun notamment) pour pouvoir assurer une autosuffisance *apparente*.

Si les valeurs affichées ne permettent donc pas d'anticiper le comportement des acteurs, en revanche il serait sans doute excessif d'affirmer que leurs valeurs réelles se déduisent de l'observation de leurs priorités au fil du temps. Le concept de paradigme offre un espace entre le comportement de l'acteur et ses valeurs personnelles. Quelles que soient ces dernières, un directeur d'ETS doit à court terme assurer la survie de son centre, qui est l'unité de référence fondamentale du réseau transfusionnel français. Le contexte concret dans lequel il opère l'oblige à faire des compromis, mais ces compromis n'en constituent pas pour autant adhésion consciente et volontaire une conception de leur métier qui subordonnerait la santé des receveurs aux impératifs de gestion.

Quelles rationalités dans les stratégies décisionnelles des acteurs ?

Les processus décisionnels de 1985 permettent d'identifier des stratégies décisionnelles bien distinctes de la part de certains acteurs.

Certains mobilisent un processus de type rationnel : impliqués sur la recherche d'une solution adaptée au problème, ils s'efforcent d'envisager les diverses solutions possibles et d'en évaluer les conséquences[12]. C'est notamment le cas des Drs Brunet et Habibi, le premier dans ses notes de mars et de fin avril, le second dans son rapport de synthèse. C'est aussi le cas du groupe de travail sur les tests de dépistage.

Certains acteurs ont des stratégies décisionnelles clairement opportunistes : ils s'impliquent sur le processus décisionnel amorcé par un problème, mais sans s'intéresser à la résolution de ce problème. C'est notamment le cas de DP, pour qui l'instauration du dépistage des dons du sang en France est moins un moyen de prévenir le SIDA post-transfusionnel que d'établir la base arrière de sa politique d'exportation. C'est aussi le cas des cabinets ministériels, notamment au niveau de Matignon : le problème du dépistage n'est pas posé en termes de santé publique, mais de soutien à l'industrie nationale puis d'impact politique de la décision. De façon plus anecdotique, c'est aussi le cas des chercheurs sur le SIDA qui mettent en avant, en septembre 1984, la séropositivité des hémophiles français à l'appui d'une demande de subvention.

D'autres apparaissent, sur certains dossiers, peu impliqués : ils interviennent dans le processus sur un mode purement routinier, mobilisant les programmes préétablis, mais ne s'impliquant pas sur la recherche d'une solution ni sur l'exploitation du processus. C'est le mode d'intervention principal de Mme Pierre et du bureau transfusion ; c'est celui du LNS

---

12 Même si, on l'a vu, les données manquent pour établir des bilans coûts/avantage chiffrés.

lorsque le Dr Garretta l'informe qu'il ne retire pas ses stocks de produits potentiellement contaminés. C'est celui du réseau transfusionnel pour tous les dossiers autres que le dépistage. C'est aussi le cas des chercheurs sur le SIDA dans leurs rapports avec les médecins d'hémophiles et l'AFH, et dans une moindre mesure avec le réseau transfusionnel. C'est enfin le cas du Dr Brunet sur les prélèvements dans les prisons. De façon très nette, les acteurs mobilisent cette stratégie lorsque les solutions apparaissent a priori complexes (le montage d'un dispositif de soutien à Diagnostic Pasteur) ou comporteront des éléments qui les rendent techniquement et/ou politiquement inacceptables (l'interruption des prélèvements dans les prisons ou dans les lieux à risque).

Dans un contexte de forte ambiguïté, l'approche rationnelle, dont la démarche scientifique est une illustration presque idéal-typique, ne peut qu'inhiber fortement toute action visant à modifier de façon importante les équilibres existants, puisque *toute* preuve est par définition impossible à apporter.

Une validation limitée du modèle de structuration de l'action dans l'organisation

Le paradigme stratégique s'avère un outil heuristique utile pour analyser et comprendre un système organisationnel et les processus décisionnels qui s'y déroulent. Cependant, le terrain sur lequel nous avons employé ce modèle ne nous a pas permis d'en illustrer toutes les dimensions.

Dans l'analyse du système transfusionnel français, le paradigme stratégique rend bien compte de la structuration progressive autour de quelques indicateurs clés, du rôle des mécanismes de réduction de l'ambiguïté dans le traitement des données en provenance de l'environnement ou de l'organisation, et de la constitution d'un stock de références, de réflexes et de routines d'action que l'on observe tant dans le réseau transfusionnel qu'au sein de l'AFH et du groupe de ses conseillers médicaux ou de la DGS.

En revanche, nous ne sommes pas en mesure d'illustrer de façon convaincante plusieurs dimensions importantes du modèle, à savoir l'existence d'une coalition dominante associée au contenu du paradigme a un instant donné, et la dynamique révolutionnaire du changement.

Notre terrain principal, le réseau transfusionnel, est moins une organisation qu'un réseau d'organisations indépendantes, et nous avons vu qu'il était difficile d'identifier une structure de domination stable associée au paradigme stratégique du réseau. De ce point de vue, l'AFH, dont les frontières et la structure de direction sont mieux établies, constituerait un terrain plus adapté à l'examen des jeux politiques dont le paradigme dominant constitue un enjeu. De nombreux indices laissent en effet penser que la direction de l'AFH ne bénéficiait pas d'un

soutien unanime ni des hémophiles, ni des médecins traitants dans sa stratégie de promotion de la thérapeutique intensive à base de concentrés.

Si, au sein du réseau, la fin des années 1970 correspond manifestement à une période de crise du réseau transfusionnel, ce dernier trouve cependant la ressource de relever le principal défi auquel il est confronté, celui de l'autosuffisance en matière de concentrés de coagulation, sans que les fondements du paradigme soient bouleversés. La crise ne débouche pas sur une révolution, mais sur une nouvelle période de management normal.

CONCLUSION : LOGIQUES ORGANISATIONNELLES ET RESPONSABILITÉS INDIVIDUELLES

Nous avons clairement indiqué que notre problématique était la compréhension des processus ayant conduit aux décisions controversées de 1985, et que notre approche, quoique éminemment individualiste, ne cherchait pas à établir des responsabilités d'ordre civil ou pénal.

Dans son réquisitoire, lors du procès de 1992, le ministère public a notamment déclaré :

> *« C'est vrai qu'il y avait le choix entre quatre et cent inculpés. Mais nous poursuivons aujourd'hui ceux qui savaient et pouvaient pratiquement tout. [...] Combien de marionnettes et de ficelles quand on lit ce dossier ! Et le Dr Garretta les a toutes dans ses mains. » (Greilsamer, 1992)*

À l'issue de notre travail, il apparaît que le cercle de ceux qui « savaient » ou pouvaient savoir dépasse très largement les quatre condamnés de 1992-1993 : médecins traitants promoteurs des concentrés, chercheurs sur le SIDA, responsables des autres centres de transfusion, responsables de l'AFH, membres de l'administration et des cabinets ministériels et même journalistes médicaux, et qu'ils ne furent en aucun cas des marionnettes passives. Il est évidemment difficile d'affirmer ce qu'ils « pouvaient » faire, mais on peut constater qu'à de très rares exceptions près, toujours partielles de surcroît, ils ne tentèrent pas d'agir, ni de modifier des décisions dont l'une des principales caractéristiques est qu'elles ne furent pas prises clandestinement.

Si l'on applique les critères *rétrospectifs* mobilisés par l'analyse judiciaire, la liste des personnes incriminables est longue, et l'examen des différentes facettes des « affaires du sang contaminé » montre qu'aucune n'est totalement irréprochable[13].

S'efforcer d'éviter les pièges de la connaissance rétrospective ne revient pas à renvoyer à la

---

13 par exemple, une position en pointe sur un dossier, le dépistage, peut s'accompagner de la poursuite de collectes sur des lieux à risque, avant et après la mise en œuvre du dépistage. Quant aux journalistes, le cas du « rappel des transfusés » est éloquent : *aucun* n'évoque le problème en 1985, y compris parmi ceux qui alertent sur les 50 contaminations par semaine avant la mise en œuvre du dépistage.

fatalité. Les infections post-transfusionnelles, le SIDA comme l'hépatite non-A non-B, furent constamment *négligées* ou *minimisées* par la quasi totalité des acteurs du système transfusionnel. Quant aux incertitudes scientifiques de l'époque, leur existence même met en évidence les choix faits par les acteurs dans l'interprétation des données. S'agissant du SIDA, ces choix sont clairs : en 1985, les interprétations rassurantes ont été privilégiées.

ÉLÉMENTS D'ÉPILOGUE

LES HÉMOPHILES

Le numéro de mars 1986 de la revue *L'Hémophile* signale la mort d'un ancien responsable de l'AFH, Marcel Martin, qui a *« succombé à une grave affection hépatique, conséquence des injections de sang et de dérivés sanguins que son état avait rendu nécessaires »*. Le rapport moral du président Leroux fait le point sur l'année écoulée :

> *« L'année écoulée a été amère pour nous tous. En plus des contraintes spécifiques de l'hémophilie, nous devons subir et essayer de vaincre les conséquences de notre traitement. Nous vous exhortions, il y a quelques années, à mieux vivre l'hémophilie, à vivre "avec". Nous constatons avec découragement que pour un grand nombre d'entre nous, nous devons de surcroît vivre avec le LAV et la crainte du SIDA, et vivre avec un foie malade ou qui risque à tout moment de le devenir. Alors le message d'espoir dans les progrès thérapeutiques, de confiance dans l'avenir qu'au nom de l'association je vous ai à maintes reprises transmis était-il erroné ? Certes, la tentation existe toujours d'extrapoler l'amélioration la plus légère, de prendre ses désirs pour des réalités, mais nous essaierons de montrer dans ces quelques lignes et par notre action dans les prochains mois que les raisons d'espérer non seulement demeurent mais se renforcent.*
>
> *[...] Où en sommes-nous dans la recherche de produits sûrs ?*
>
> *Protection contre le LAV (SIDA) : Tous les hémophiles disposent désormais de produits sûrs. [...]*
>
> *Protection contre les affections hépatiques : Les produits existants continuent de menacer gravement le foie des hémophiles. Et pourtant la transmission de l'hépatite B, comme celle du LAV, appartient au passé. Alors, "mon foie, connais plus ?" La réalité est tout autre, hélas : il est désormais certain que les produits antihémophiliques transmettent d'autres types d'hépatite dites "non-A non-B" d'autant plus redoutables que les virus qui les provoquent sont encore inconnus, ce qui exclut pour le moment tout espoir de vaccin, et qu'il n'existe pas encore de test spécifique pour les donneurs. Le risque de contamination semble grand : sur une population jeune, vaccinée contre l'hépatite B, il a été constaté que, quelques années après, 80% présentaient à l'examen des troubles hépatiques. »*

L'espoir réside dans d'autres procédés de chauffage, qui seraient efficaces contres l'hépatite non-A non-B, ainsi que dans un dépistage des transaminases élevées chez les donneurs de sang.

> *« Cette mesure, qui n'est pas la panacée, devrait pouvoir être appliquée rapidement, mais même si les ETS, les donneurs, les médecins traitants et les patients sont convaincus de son utilité, il faudra bien sûr une intervention de la Santé publique pour en assurer le financement, d'où certains délais.*
>
> *Chacun constatera que pour les produits antihémophiliques, les perspectives sont encourageantes et se fondent sur des améliorations bien réelles. L'espoir est donc justifié [même en faisant abstraction des promesses du génie génétique] ».*

A Leroux aborde ensuite les problèmes de la thérapeutique de l'hémophilie. Il se félicite que le prix de l'AFH soit attribué à une équipe suédoise qui depuis 20 ans travaille sur la prophylaxie.

> *« [Ses] conclusions sont les suivantes : pour éviter les risques de destruction articulaire chez les hémophiles sévères, il convient de commencer le traitement prophylactique avant tout saignement articulaire, c'est à dire à l'âge d'un ou deux ans, et le poursuivre jusqu'à la fin de la croissance (18, 20 ans) et d'obtenir qu'entre deux perfusions, le taux de facteur VIII ou IX soit maintenu à un niveau tel que même les microsaignements [...] ne puissent se produire. Nous reviendrons dans la revue sur cette importante contribution au traitement de l'hémophilie qui vient à point pour remettre en lumière cette évidence : un jeune garçon qui ne saigne pas, étant sous prophylaxie, n'a pas de lésion articulaire. L'apparition du SIDA, en accentuant la conscience du risque transfusionnel, avait contribué à masquer cette évidence. [...]*
>
> *Les hémophiles souffrent enfin des infections virales transmises par les concentrés, qu'ils soient cliniquement atteints ou sous la menace de l'être. [...] Pour les seconds, essentiellement les LAV positifs, sans oublier toutefois les signes précurseurs d'une éventuelle atteinte du foie, les problèmes sont difficiles : [suivi biologique et clinique, préparation à la lutte contre les manifestations cliniques ; ce qui nécessitera des moyens techniques et financiers]. Les hémophiles contaminés malgré eux doivent être pris en charge complètement et donc financièrement jusqu'à ce que l'on soit en mesure de confirmer à des porteurs de virus LAV qu'étant des porteurs sains, ils ne courent plus aucun risque.*
>
> *Comme vous le constatez sur tous les points évoqués beaucoup reste à faire. Heureusement, pour progresser, l'Association peut compter notamment au sein du Comité de l'hémophilie, sur le soutien permanent et actif des experts non hémophiles qui sont aussi ses conseillers médicaux et ses amis. Grâce à eux vous pouvez faire confiance à l'Association [...] »*

Au printemps 1986, deux correspondances signalent que des séroconversions à l'anti-LAV/HTLV-III sont survenues chez des hémophiles traités avec des concentrés chauffés, en Caroline du Nord (White & al., 1986) et aux Pays-Bas (Van den Berg & al., 1986). Dans les deux cas, le virus n'a pu être mis en évidence. Pour l'équipe américaine,

> *« une possibilité est que du virus inactivé ou des fragments de virus provoquent l'apparition de l'anticorps [...] Une autre possibilité est que l'anticorps ait été transmis par le produit [...] ou que le patient ait été contaminé par l'injection de drogue. Ce cas illustre la nécessité d'études sur les concentrés chauffés afin de déterminer quel est le taux de séroconversion après usage de concentrés chauffés et si la séroconversion est une réponse à un virus vivant ou atténué »*[14].

En 1986, les premiers résultats du dépistage systématique du dépistage des hémophiles français sont disponibles.

Un groupe coordonnée par le Dr Sultan constate que sur 1 670 hémophiles, la plupart du temps sévères, 49% sont séropositifs, 7% présentent des manifestations cliniques associés au SIDA (fièvre, perte de poids, adénopathies persistantes) et 5,45% présentent des manifestations biologiques de déficit immunitaire. 14 hémophiles ont été atteints du SIDA ; 4 en sont morts.

> *« Dans la région de Lille, [où] les hémophiles sont traités avec des fractions [locales] on s'aperçoit que 16% seulement des hémophiles sont [séropositifs]. Il en est de même pour la région de l'Est de la France, quasiment autonome pour la production de concentrés (38% de séropositifs). La région parisienne a par contre un pourcentage de séropositifs bien supérieur à la moyenne nationale : 79% (Paris, La Queue lez Yvelines, Rouen) : en effet, les hémophiles de cette région sont soignés soit avec des fractions du CNTS (sang collecté dans la région parisienne) soit avec des fractions importées. La région de Marseille montre que la séroconversion n'atteint que 41% des hémophiles, alors que dans cette région les produits utilisés sont les mêmes qu'à Paris. Cette différence pourrait s'expliquer par un plus petit nombre de transfusions annuelles.*
>
> *[...] Si nous pouvons ne pas nous montrer trop inquiets pour les sujets qui n'ont qu'une ou deux anomalies biologiques, nous devons nous montrer particulièrement vigilants auprès des hémophiles dont 3 ou 4 fonctions sont franchement anormales [...] Combien d'entre eux vont évoluer vers un SIDA avec infections opportunistes ? combien vont échapper aux manifestations de l'infection par le virus ? Personne ne peut répondre à cette question à l'heure actuelle, mais elle nous sera fournie par le suivi des hémophiles séropositifs qui représentent une population de référence pour cette étude. [...] Depuis octobre 1985 tous les hé-*

---

14 En juin, en réponse à une demande d'un membre du Cutter, les auteurs des deux correspondances préciseront que les concentrés en cause ont fait l'objet d'un chauffage à sec de 60°C pendant 30 heures (*Lancet*, 14 juin 1986, p. 1389).

mophiles sont traités avec des [concentrés chauffés]. Dans les mois à venir, notre effort de surveillance va nous permettre de savoir si de nouvelles séroconversions apparaissent ou si ces produits sont totalement efficaces pour éviter la transmission du rétrovirus. Le suivi clinique et biologique nous permettra de déterminer quels étaient les signes les mieux corrélés avec l'apparition d'un SIDA » (Sultan, 1987 ; soumis en mai 1986).

En août 1986, le Dr Allain publie des statistiques portant sur 2 062 hémophiles français représentant 68% des hémophiles suivis dans les centres de traitement. *« Ceux qui n'ont pas été testé sont des hémophiles légers ou modérés peu ou pas traités, des patients vivant loin des centres de traitement ou des patients qui craignent un éventuel résultat positif »*. La prévalence de l'anti-LAV est de 50,5% (51,2% chez les hémophiles A et 46,5 chez les hémophiles B). Il note que pour ces derniers, le concentré utilisé pour le traitement [le PPSB] était issu d'un processus ne comportant pas de phase de précipitation à l'alcool. Une comparaison des prévalence de l'anti-LAV chez les hémophiles et chez les donneurs donne les résultats suivants :

	Hémophiles testés	Séroprévalence chez les donneurs de sang	Séroprévalence chez les hémophiles
Nord	198	0,19‰	16,2%
Nord-Est	158	0,23‰	28,5%
Ouest[15]	404	0,25‰	41,8%
Sud-Ouest	142	0,50‰	40,1%
Sud	260	0,51‰	60,0%
Sud-Est	212	0,53‰	44,5%
Paris	676	1,09‰	71,7%
Total	2 050		

Depuis le 1er octobre, les hémophiles sont traités avec des produits issus de dons séronégatifs et traités avec des méthodes variées de chauffage :

« Bien que des essais cliniques appropriés pour évaluer l'efficacité de ces méthodes soient encore en cours, on espère que la moitié séronégative des hémophiles français le restera ».

Les partenaires sexuels de 148 hémophiles ont été dépistées ; 6,8% sont séropositifs.

« Bien qu'il apparaisse réconfortant que la moitié des hémophiles français échapperont probablement à l'infection par le LAV/HTLV-III, le pronostic à long terme chez plus de 1 000 d'entre eux qui sont déjà infectés reste une source de grande inquiétude » (Allain, 1986).

---

15 *« Une part importante des hémophiles de l'Ouest est traitée avec des produits préparés avec du plasma collecté en partie dans la région parisienne »*

En juin 1986, une équipe mixte du CNTS et d'un centre de transfusion brésilien rapporte des essais de dépistage du LAV/HTLV-III en pools de 5 échantillons. Cette méthode permet de ne plus tester individuellement les dons, et réduit le coût du dépistage. Elle n'entraîne pas de perte de sensibilité, ni de perte de spécificité si l'on utilise le test Elavia.

> *« Dans le cadre des bonnes pratiques de laboratoire, le poolage n'est pas une pratique recommandée. Cette position de principe peut être nuancée [...] Sur le plan de la neutralisation antigène-anticorps, le risque est en cours d'Évaluation expérimentale. Il apparaît a priori négligeable compte tenu de la très faible concentration du matériel antigénique viral détectable chez les sujets infectés, qu'ils soient ou non porteurs de l'anticorps. [...] Si les contraintes d'organisation, imposées par le poolage, ne doivent pas être sous-estimées, elles paraissent devoir être évaluées par rapport à l'économie réalisée en réactif, un des avantages majeurs de la méthode. [...] La différence de coût [pour 10 000 tests] est de 79 800 F, équivalente à 75% du coût du [dépistage individuel]. [...] Les résultats sérologiques satisfaisants, la diminution importante du prix de revient justifient de proposer [le dépistage en pool] comme alternative réaliste au dépistage individuel » (El Khoury & al., 1986).*

En octobre 1986, la SNTS crée un Registre national des infections transmises par les produits sanguins, destiné à évaluer l'ampleur et les tendances du risque infectieux transfusionnel.

Début 1987, la décision est prise de mettre fin à l'exception française que constitue l'utilisation du plasma sec. La CCTS du 30 janvier arrête un dispositif en 3 étapes, qui doit permettre l'écoulement des stocks : interruption de la fabrication, arrêt de la distribution, suppression de la liste des produits sanguins.

> *« Mlle Quiot [DGS] précise que pour 1987, il n'est pas envisagé de rayer le plasma sec de la liste des produits thérapeutiques. Cette disposition permet l'écoulement progressif des stocks existants jusqu'à la fin de l'année 1987, sans en compromettre le remboursement par l'assurance maladie » (extrait in IGAS, 1991b, Annexe 7).*

De fait, le 30 mars, un arrêté interdit aux 15 centres de dessiccation du plasma de produire le plasma sec. Le 25 juin, un autre arrêté en interdit la distribution à compter du 1er juillet.

Le 28 août, la DGS diffuse une circulaire relative à l'utilisation des produits sanguins :

> *« La transfusion sanguine française se trouve aujourd'hui au carrefour d'intérêts de santé publique et de préoccupations économiques, le sang étant à la fois un produit thérapeutique irremplaçable et une matière première disponible en quantité limitée. La nécessité de répondre au mieux aux besoins des malades, le respect des donneurs de sang et le risque de transmission de maladies infectieuses*

impliquent une utilisation la plus rationnelle possible des différents dérivés sanguins et une harmonisation plus grande de la production et de la consommation. [...]

1. Limiter le nombre de transfusions au strict nécessaire

[...] Les contrôles obligatoires effectués par les ETS sur chaque prélèvement et les procédés d'inactivation virale utilisés au cours des opérations de fractionnement du plasma permettent de réduire le risque de transmission d'infection par les produits sanguins sans l'éliminer totalement :

- *en ce qui concerne le SIDA, les tests actuellement disponibles ne décèlent pas le virus lui même et ne réagissent qu'au delà d'une certaine concentration d'anticorps (phase de sérologie muette).*
- *certains virus ne sont pas détectables par les tests actuellement en vigueur (hépatite non-A non-B par exemple)*
- *certains produits enfin ne sont pas inactivables. C'est surtout le cas des plasmas thérapeutiques (plasma frais congelés, plasma dépourvu de cryoprotéines).*

Pour préserver la santé du receveur, il convient donc d'une part d'éviter les transfusions qui ne seraient pas absolument nécessaires à son traitement, d'autre part de limiter l'utilisation des produits sanguins aux indications les plus strictes, et enfin, dans la mesure du possible, de recourir aux produits inactivés disponibles (albumine notamment).

2. Modification de la production et de la consommation des produits sanguins.

2.1 Cessation de la production et de la distribution du plasma cryodésseché.

Malgré la baisse croissante des cessions de plasma sec depuis 1980, celui-ci faisait encore l'objet d'une forte demande des utilisateurs alors qu'il existe un produit de substitution beaucoup plus sûr : l'albumine. Il est à noter qu'au sein du Conseil de l'Europe, la France est le seul pays à le fabriquer en quantités importantes.

[...] Il a été décidé de mettre un terme à sa production par les centres de dessiccation au 31 mars 1987 et à sa distribution par l'ensemble des établissements à compter du 1er juillet.

Au cours de l'année, la consommation de plasma sec doit être totalement remplacée par celle de l'albumine. Le caractère impératif et prioritaire de cette décision tient au procédé de fabrication du produit : compte tenu de la mise en lots de plusieurs prélèvements, le risque de transmission d'infections virales est multiplié par 25 pour chaque flacon de plasma transfusé. C'était le cas de l'hépatite B et du SIDA avant la mise au point de tests appropriés. C'est encore le cas avec l'hépatite non-A non-B qui représente de nos jours 90% des hépatites post-transfusionnelles observées et pour lesquelles il n'existe encore aucun test spéci-

fique. [...] Pour permettre une substitution totale et efficace, le prix de l'albumine sera baissé de façon importante en 1988 [...].

2.2 Réduction de l'utilisation du plasma frais congelé (PFC).

Compte tenu du petit nombre d'indications spécifiques du PFC, le niveau de consommation actuel, en croissante augmentation depuis quelques années est paradoxal, et l'on peut en déduire une utilisation excessive et quelquefois inappropriée de ce produit. Les conséquences sur le plan de la santé publique ne sont pas négligeables, eu égard à la transmission de maladies infectieuses. Mais aussi l'emploi inadéquat du PFC représente un gaspillage des fractions coagulantes qui sont nécessaires au traitement de l'hémophilie et que la France est obligée d'importer en partie pour faire face aux besoins nationaux. [...] »

En décembre, le plasma sec ne fait plus partie des produits figurant sur l'arrêté qui fixe les tarifs des dérivés sanguins. Il disparaîtra de la liste des produits sanguins mise à jour en décembre 1988.

QUEL DEVENIR POUR LES SÉROPOSITIFS ?

Fin mars 1987, le Nouvel Observateur consacre un dossier au sida[16] :

« Cent cinquante mille Français sont actuellement officiellement séropositifs. Ce chiffre double tous les onze mois et on sait que 70% succomberont à la maladie »

Dans un article d'introduction, Fabien Gruhier écrit :

« [...] Désormais, on ne peut plus faire semblant de croire que les sujets séropositifs ont de grandes chances d'échapper au verdict fatal. Plus le temps passe, et plus les séropositifs succombent au sida. Plus la durée d'incubation observée s'allonge et plus on s'aperçoit qu'il s'agit d'une bombe à retardement. [À San Francisco] sur un échantillon de 104 séropositifs, 15% ont fait un sida avant 5 ans. Le taux passe à 22% après 6 ans. Puis à 33% après 7 ans. Le médecin californien constate : "cela contredit ce que beaucoup croyaient, à savoir qu'après un certain laps de temps, le risque de développer le syndrome diminue". Soyons clair : le séropositif, porteur asymptomatique du virus, a – hélas – toutes les chances de contracter tôt ou tard la maladie, même après des années de vie normale. Et l'on n'a jamais vu un séropositif redevenir séronégatif. Il faut donc – hélas – considérer que la plupart des 150 000 Français aujourd'hui séropositifs succomberont d'ici à 10 ans. [...] À moins que... Car l'espoir existe. À moins que l'on ne découvre d'ici peu des médicaments efficaces – ce qui n'est pas exclu du tout » (Le Nouvel Obersvateur, 20-26 mars 1987).

---

16 *« Les hétérosexuels face à la menace : Sida, ça n'arrive pas qu'aux autres »*

Quelques semaines plus tard, Fabien Gruhier revient sur le sujet. Sous le titre « Quand la riposte fondamentale est la prévention : sida, pas de scénario catastrophe », il interviewe le Dr Katlama,

> *« NO :On nous a beaucoup reproché, vous la première, d'avoir été très pessimistes sur les chances des sujets séropositifs de contracter le sida. [...] Quelle est à selon vous la proportion de ceux qui développeront la maladie ?*
>
> *Dr K : Actuellement, personne ne peut répondre à cette question. Il existe encore beaucoup trop d'inconnues. Nous constatons qu'en l'absence de toute action thérapeutique 20 à 30% des sujets infectés développent la maladie sida dans les 5 ans. C'est tout ce que l'on peut dire actuellement. Nul ne devrait construire des scénarios catastrophes sans arguments scientifiques autour d'un sujet aussi grave. C'est une question d'éthique. Je suis pour la vérité aux patients – ils y ont droit. Mais pas de spéculations scientifiques hasardeuses [...] ».(NO, 10-16 avril 1987)*

Le 6 mai 1987, lors de sa première participation à l'émission politique « L'heure de vérité », Jean-Marie Le Pen est interrogé sur les mesures qu'il prendrait à propos du sida. Il tient des propos très brutaux et très alarmistes *« Le sidaïque est contagieux par sa transpiration, sa salive, son contact. C'est une espèce de lépreux »*. Accusant les autorités de dissimuler la vérité, il déclare notamment que le nombre des malades double tous les deux mois, que *« 75% des séropostifs sont condamnés à mort »* ; il recommande la création de sidatoriums pour arrêter la contagion.

Ces déclarations suscitent de très vives réactions. À propos des séropositifs, le Dr Rozenbaum indique :

> *« Nous sommes tous condamnés à mourir ! Mais plus sérieusement le chiffre annoncé par [Le Pen] est irréaliste. D'après les évaluations, après une période de 6 ans, 20% des personnes sont condamnées » (Le Quotidien de Paris)*

Quelques semaines plus tard, le Dr Escoffier-Lambiotte confronte les déclarations du président du Front National aux données scientifiques réelles :

> *« Le devenir des porteurs sains : des enquêtes nombreuses ont été et sont toujours conduites sur le devenir de ces porteurs sains, et notamment, avec une grande rigueur, chez ceux qui ont été contaminés par une transfusion sanguine, par des produits sanguins (les hémophiles) ou dans les milieux homosexuels de San Francisco. Selon l'étude française, la proportion des séropositifs qui manifestent un SIDA avéré est de 5% par an. Deux des plus longues études américaines indiquent, avec un recul de quatre ans, un taux de maladie de 38%, soit 9,5% par an, ou de 19%, soit 5% par an. Ces chiffres, déjà plus que préoccupants, se transforment pour M. Le Pen en "75% des porteurs sains sont condamnés à mort". Il s'avère aussi que le temps d'incubation moyen de la maladie semble être de 15*

ans, ce qui laisse largement le temps aux chercheurs – qui ont démontré leurs qualités – de trouver une parade d'ici là et d'éviter la mort que promet cyniquement, et sans aucun fondement, M. Le Pen à "250 000 Français qui seront 300 000 dans huit mois" » (Le Monde, 27 mai 1987)

ANNEXES

PARTICIPATIONS AUX DIFFÉRENTS GROUPES DE RECHERCHE, D'EXPERTISE ET INSTITUTIONS

Le tableau suivant synthétise la participation de différents acteurs (médecins traitants d'hémophiles, responsables de l'AFH, responsables d'ETS, fonctionnaires de la DGS et du LNS, chercheurs français sur le SIDA) aux différents groupes et institutions impliquées dans les processus décisionnels de 1985

PARTICIPATIONS AUX DIFFÉRENTS GROUPES DE RECHERCHE, D'EXPERTISE ET INSTITUTIONS

		études cliniques et dépistages sur les hémophiles					Institutions			participation aux groupes et réunions de fin 1984-1985								
		étude franco belge	études MIR	étude Hémophil T	protocole transam.	Autres dépist. antiLAV	CA AFH	CCTS	« pré CNH »	**MIR 19/12 1984**	CNE	**AFH 10/05**	groupe experts SNTS	**CNTS 29/05**	**AG AFH 2/06**	CNH 19/06	**CCTS 20/06**	info. du donneur 22/07
Médecins d'hémophiles	Gazengel (Necker)	x	123	[x]	x		x		x	x					x	x		
	Larrieu (Bicêtre)		123		x				x	x					x	x		
	Laurian (Bicêtre)		123							x					x			
	Bosser (Chambéry)		123						x	x					x	x		
	Sultan (Cochin)		3		x	02/85			x			x			x	x		
	Verroust (La Queue...)		12		x				x	x						x		
	Paître (Le Havre)		12				x			x								
	Parquet-Gernez (Lille)					< 07/85			x						x	x		
	Cazenave (Strasbourg)												IV		x	x		
	Pommereuil (Rennes)			[x]											x			
	Boneu (Toulouse)					04/85										x		
	Donadio (Montpellier)															x		
	Vergoz (St Antoine)	x																
AFH	Leroux						x					x			x	x		
	Mauvillain						x					x			x	x		
	Graeve						x					x			x	x		
Tansfusion	Garretta (CNTS)							x	x				[IV]	x		x	x	
	Habibi (CNTS)												Coord	x			x	x
	Allain (CNTS)		123		x				x	x		x	IV	x	x			
	Couroucé (CNTS)	x	123							x			MV	x				
	Muller (CNTS)		123							x	cons.		D	x				
	Salmon (CNTS)										cons.					x		

Autres dépist. LAV : date de dépistage de l'anti-LAV chez les hémophiles ; **pré-CNH** : groupe de coordination transfusion-hémophilie ; **CNE** : consultation par le Comité d'éthique ; **Groupe d'experts SNTS** : **MV** : étude des tests de dépistage ; **IV** : inactivation virale ; **D** : information du donneur et autres aspects ; **[IV] [MV]** participation d'un membre du CTS

		études cliniques et dépistages sur les hémophiles					Institutions			participation aux groupes et réunions de 1985								
		étude franco belge	études MIR	étude Hémophil T	protocole transam.	Autres dépist. LAV	CA AFH	CCTS	« pré CNH »	**MIR 19/12**	CNE	**AFH 10/05**	groupe experts SNTS	**CNTS 29/05**	**AG AFH 2/06**	CNH 19/06	**CCTS 20/06**	info. du donneur 22/07
Transfusion	Goudemand (Lille)					< 07/85	x	x	x				[IV]		x	x	x	
	Meyer (Strasbourg)							x					[IV]				x	
	Chataing (Lyon)												IV		x			
	Ducos (Toulouse)					04/85		x					[MV]			x	x	
	Streiff (Nancy)					03/85	x	x					[MV]		x		x	
	Chassaigne (Tours)		[1]					x	x							x	x	
	Fournel (Pitié-Salpétrière)												D					
	Pinon (Cochin)					02/85							D					
	Saint-Paul (Versailles)							x										
	Duédari (Créteil)												D					
	Noël B (Chambéry)		12															
DGS	Brunet (DGS)												D				x	x
	Toussaint (DGS)							x					IV				x	
	Pierre (DGS)													info.			x	
	Netter (LNS)							x					[MV]	info.				
	Chippaux (LNS)							x					MV			x	x	
Chercheurs sur le SIDA	Rouzioux	x	12	x									MV					
	Montagnier	x	12	x		x							MV					x
	Chermann	x	2			x							MV					
	Gluckman										cons.		IV					x
	Klatzmann	x																
	Brun-Vezinet	x	12															
	Barré-Sin.	x	3										IV					
	Rozenbaum																	x
	Leibowitch					02/85												

ANNUAIRES ET GLOSSAIRES

Noms de personnes

Aach RD	chercheur américain, spécialiste de l'hépatite post-transfusionnelle, responsable de l'étude TTVG, recommande le dépistage des ALT et montre l'intérêt du dépistage de l'anti-HBc (1984) pour prévenir les hépatites non-A non-B (1981)
Aledort Louis M	médecin américain spécialiste de l'hémophile, conseiller médical de la NHF jusqu'en 1985, promoteur du traitement à domicile et des concentrés
Allain Jean-Pierre (Dr)	chercheur et médecin spécialiste de l'hémophile ; directeur de l'internat pour hémophiles de la Queue-lez-Yvelines (1970-1977), au CNTS depuis 1977, chargé notamment, à partir de 1983, de la recherche-développement sur les produits anti-hémophiliques ; rôle WHF, animateur du groupe MIR, responsable du sous groupe « inactivation virale » au sein du groupe d'expertise de la SNTS.
Alter HJ	chercheur américain aux NIH, spécialiste de l'hépatite post-transfusionnelle, défavorable au dépistage des ALT (1981) et de l'anti-HBc (1984) pour prévenir les hépatites non-A non-B en l'absence d'études prospectives
André (Pr)	directeur du CDTS de la Seine jusqu'en 1975
Aujaleu Eugène (Dr)	directeur général de l'hygiène publique puis directeur général de la santé de 1945 à 1964, concepteur du réseau transfusionnel français (loi de 1952, décrets de 1954)
Barre-Sinoussi Françoise	chercheur en virologie de l'Institut Pasteur (unité d'oncologie virale), intégrée à l'équipe de recherche française sur le SIDA fin 1982 ; participe à l'étude franco-belge et à l'étude MIR prospective ; membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe inactivation virale)
Baudry Patrick	conseiller technique au cabinet du ministre des affaires sociales, chargé de l'assurance maladie
Bernard Jean (Pr)	hématologue, membre de la CCTS (1954-1973), membre d'honneur de l'AFH, président du conseil d'administration du CNTS jusqu'à fin 1984, président du comité national d'éthique. Des hématologues responsables d'ETS ou spécialistes de l'hémophile ont suivi son enseignement (Pr Goudemand, Dr Sultan, Pr Larrieu...)
Biot Jacques	conseiller technique au cabinet du premier ministre, chargé des affaires industrielles jusqu'au 30 avril 1985
Bloom A	médecin britannique spécialiste de l'hémophilie, responsable national des centres de traitement de l'hémophilie
Boneu Bernard (Pr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à Toulouse, membre du CNH (juin 1985). Ses patients ont fait l'objet d'une recherche de l'anti-LAV à la fin du printemps : 60% sont séropositifs.
Bosser Claude (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'internat d'hémophiles de Saint Alban Leysse, membre du groupe MIR, membre du CNH
Bouvet Elisabeth (Dr)	chef du bureau des maladies transmissibles à la DGS (sous-direction de la prévention et de l'environnement)
Bove Joseph R	directeur de la banque de sang de la clinique de Yale University, responsable du comité des maladies transmissibles par transfusion de l'AABB et président du comité consultatif pour les produits sanguins de la FDA
Broyelle Jeanne (Dr)	inspecteur des affaires sociales (IGAS) ; membre de la CCTS depuis 1973 ; procède à de nombreuses inspections de CTS pendant les

	années 1970 ; inspecte le CNTS en 1980 à la suite d'accidents mortels causés par ses produits, puis en 1985 suite au conflit opposant le Pr Ruffié à son conseil d'administration. A aussi participé à une enquête nationale sur la sécurité pénitentiaire en 1984.
Brunet Jean Baptiste (Dr)	épidémiologiste, membre du groupe de recherche français sur le SIDA depuis l'origine. Recruté par la DGS pour suivre le dossier du SIDA à la sous-direction de la prévention générale et de l'environnement (bureau des maladies transmissibles) ; responsable du centre OMS européen de surveillance du SIDA ; membre du groupe d'experts de la SNTS, membre du groupe d'experts « Information du donneur séropositif »
Brun-Vézinet Françoise (Dr)	virologue à l'hôpital Claude Bernard, membre de l'équipe de recherche française sur le SIDA à partir de début 1983. Développe le test de dépistage de l'anti-LAV ; participe à l'étude franco-belge et à l'étude MIR prospective.
Caissial M.	président de la FFDSB, membre de la CCTS, membre du CNH, entendu par le groupe d'experts « Information du donneur séropositif »
Calavia Philippe	conseiller technique au cabinet du premier ministre, chargé des affaires sociales et de la santé
Casteret AM (Dr)	journaliste médicale au *Quotidien du médecin* (1983) puis au *Matin de Paris* (1985)
Cazal Pierre (Pr)	directeur du centre de fractionnement de Montpellier, président de la CCTS de 1970 à 1978.
Cazenave Jean-Pierre (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie au CTS de Strasbourg, membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe inactivation virale), membre du CNH
Chaignau Henri	hémophile, cofondateur et président de l'AFG jusqu'en 1970, cofondateur et vice-président de la Fédération mondiale de l'hémophilie
Charbonneau (Dr)	directeur général de la santé (1970-1977), directeur du LNS (1977-1978)
Chassaigne Maurice (Dr)	directeur du CTS de Tours, membre de la CCTS depuis 1981, président de l'ADTS depuis 1983, membre du CNH. Les hémophiles suivis par son centre ont fait partie de l'étude MIR
Chataing Bruno (Dr)	directeur du centre de fractionnement de Lyon, membre de la CCTS jusqu'en 1984, président de l'ADTS (1981-1983) puis secrétaire général de l'ADTS
Chermann Jean-Claude	chercheur en virologie de l'Institut Pasteur (unité d'oncologie virale), intégré à l'équipe de recherche française sur le SIDA fin 1982 ; participe à l'étude franco-belge, à l'étude sur l'Hemophil T, à l'étude MIR prospective ; membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe dépistage)
Chippaux (Dr)	responsable du contrôle des dérivés sanguins au LNS ; participe à la réunion du CNH du 19 juin 1985 et à celle de la CCTS du 20 juin 1985
Couroucé Anne-Marie	chercheur en virologie au CNTS, membre du conseil scientifique du CNTS-Institut, membre du groupe MIR, participe à l'étude franco-belge ; présente les premiers résultats de dépistages anti-LAV sur les hémophiles en mars 1984 ; responsable du sous groupe « tests de dépistage de l'anti-LAV » au sein du groupe d'expertise de la SNTS.
Curran James	épidémiologiste, responsable du SIDA au CDC
Ducos Jean (Pr)	directeur du CTS de Toulouse, président de la SNTS depuis 1979, président de la CCTS depuis 1981.

Duédari Najib (Dr)	directeur adjoint puis, à partir de 1981, directeur du CTS de Créteil. Effectue des collectes à la prison de Fresnes.
Dufoix Georgina	ministre des affaires sociales et de la solidarité nationale, porte-parole du gouvernement dans le gouvernement de Laurent Fabius (1984-1986)
Escoffier-Lambiotte Claudine (Dr)	responsable de la rubrique médicale du *Monde*, fondatrice et secrétaire générale de la Fondation pour la Recherche Médicale, membre du Conseil d'administration de l'Institut Pasteur
Espinoza (Dr)	médecin coordonnateur à l'infirmerie des prisons de Fresnes
Evatt Bruce	hématologue, spécialiste de l'hémophilie, responsable du département des maladies du sang au CDC
Fournel (Pr)	directeur du CTS de l'hôpital de la Pitié Salpétrière ; membre de la CCTS de 1973 à 1977
Francis Don	virologiste au CDC
Gallo Robert C	chercheur en virologie aux NIH américains, a découvert en 1980 le premier rétrovirus humain, le HTLV. Suppose mi 1982 que ce rétrovirus est impliqué dans le SIDA ; met en évidence courant 1983 l'implication d'un rétrovirus différent, qu'il appelle HTLV-III. Ce virus s'avère rapidement identique au LAV isolé début 1983 par Luc Montagnier.
Garretta Michel (Dr)	directeur adjoint puis, à partir d'octobre 1984, directeur général du CNTS, créateur et animateur du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis membre du CNH, membre de la CCTS à partir d'octobre 1984
Gazengel Claire (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'hôpital Necker, médecin conseil national de l'AFH, membre du conseil d'administration de l'AFH, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH, membre du groupe MIR, participe à l'étude franco-belge et à l'étude sur l'Hémophil T.
Genetet Bernard (Dr)	directeur du CTS de Rennes, coauteur du premier manuel de référence français en transfusion sanguine, membre de la CCTS (1973-1977 puis depuis 1981), membre du bureau de la SNTS depuis 1983
Gérard Jacquin	directeur bioindustriel du CNTS, responsable des activités de fractionnement du CNTS.
Gernez-Rieux (Dr)	médecin d'hémophile au CTS de Lille, membre du sous-groupe d'experts cliniciens
Gernez-Rieux Charles (Pr)	directeur du CTS de Lille jusqu'à la fin des années 1960, assisté par le Pr Goudemand dès les années 1950.
Gluckmann Jean-Claude (Pr)	immunologiste à l'hôpital de la Pitié Salpétrière, membre du groupe de recherche français sur le SIDA depuis l'origine ; président de l'Association de recherche sur le SIDA, sollicite le comité national d'éthique sur l'information à donner aux séropositifs ; membre du groupe d'experts de la SNTS (sous groupe « inactivation virale »), membre du groupe d'experts « Information du donneur séropositif »
Goudemand Maurice (Pr)	directeur du centre de fractionnement de Lille, hématologue, membre de la CCTS (sauf de 1977 à 1981), secrétaire général puis depuis 1981 vice-président de la SNTS, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH, membre du conseil d'administration de l'AFH. Son adjoint le Dr Huart est membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe inactivation virale)
Graeve Françis	hémophile, haut fonctionnaire, vice-président de l'AFH depuis les années 1960, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH

Gros François (Pr)	conseiller technique au cabinet du premier ministre, chargé des affaires scientifiques (1981-1985), ancien directeur général de l'Institut Pasteur (1976-1981), professeur au Collège de France
Habibi Bahman (Dr)	responsable de la distribution des produits sanguins pour Paris au CNTS, membre du bureau de la SNTS à partir de 1983; responsable de l'expertise sur la prévention du SIDA transfusionnel demandée à la SNTS par la CCTS en mars 1985, membre du groupe d'experts « Information du donneur séropositif »
Harousseau (Dr)	directeur du CTS de Nantes depuis 1968
Hay CR	médecin d'hémophile britannique de Sheffield, craint que l'hépatite non-A non-B devienne un important problème pour les hémophiles intensivement traités avec les concentrés
Hervé Edmond	secrétaire d'État à la santé dans le gouvernement de Laurent Fabius (1984-1986), rattaché au ministère des affaires sociales.
Hoofnagle JH	chercheur américain, spécialiste de l'hépatite post-transfusionnelle ; met en évidence le caractère contaminant des donneurs porteurs de l'anti-HBc
Huart Jean-Jacques (Dr)	directeur-adjoint du centre de fractionnement de Lille, membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe inactivation virale)
Jaulmes (Pr)	directeur du CTS de l'hôpital Broussais, membre de la CCTS jusqu'en 1983
Jones Peter	médecin britannique spécialiste de l'hémophilie, favorable à l'emploi des concentrés commerciaux
Josso François (Pr)	médecin spécialiste de l'hémophilie, conseiller médical de l'AFH jusqu'en 1980
Julliard Jean (Dr)	médecin militaire, responsable du centre de transfusion sanguine des armées
Klatzmann David (Dr)	immunologiste à l'hôpital de la Pitié Salpétrière, membre du groupe de recherche français sur le SIDA depuis l'origine ; participe à l'étude franco-belge.
Lafay Nicole	chef du bureau chargé de la transfusion à la DGS (sous-direction de l'organisation des soins et des programmes médicaux)
Laroque Mme	Sous-directeur de l'organisation des soins et des programmes médicaux à la DGS, chargée notamment de la transfusion sanguine (1982-1983)
Larrieu Marie-José (Pr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH, en anime le sous-groupe d'experts cliniciens, membre du groupe MIR
Laurian Yves (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, membre du groupe MIR
Leblanc (Dr)	responsable du contrôle des réactifs de diagnostic au LNS
Leibowitch Jacques (Dr)	immunologiste à l'hôpital R. Poincaré de Garches. Membre du groupe de recherche français sur le SIDA depuis l'origine, le quitte en avril 1983 pour se rapprocher de l'équipe américaine, et collaborer aux recherches de cette dernière sur le HTLV-III ; découvre des séropositifs parmi des patients récemment transfusés ; procède à des dépistages de l'anti-HTLV-III chez des donneurs de sang et des hémophiles de l'hôpital Cochin.
Leroux André	haut fonctionnaire, hémophile, président de l'AFH depuis 1971, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH

Levine Peter H	médecin américain spécialiste de l'hémophile, promoteur du traitement à domicile
Levy Jay A	chercheur à l'Université de Californie à San Francisco. Isole un rétrovirus associé au SIDA (ARV), et effectue des recherches sur les effets du chauffage pour l'inactivation des rétrovirus dans les concentrés antihémophiliques
Lévy-Solal (Pr)	obstétricien, co-fondateur de la Transfusion sanguine d'urgence, président de la CCTS jusqu'en 1970
Mamelet Mlle	Sous-directeur de l'organisation des soins et des programmes médicaux à la DGS, chargée notamment de la transfusion sanguine (1973-1982)
Mannoni Patrice (Dr)	directeur du CTS de Créteil jusqu'en 1981, membre de la CCTS de 1973 à 1977, coauteur du premier manuel de référence français en transfusion sanguine. Quitte le réseau transfusionnel en 1981.
Mannucci PM	médecin italien spécialiste de l'hémophilie (Milan), directeur du comité scientifique et médical de l'association italienne des hémophiles, responsable du réseau international des centres de traitement de référence de la FMH ; initiateur d'une étude clinique sur les concentrés chauffés, qui est à l'origine de l'étude Hemophil T
Masse (Pr)	directeur du CTS de Bordeaux jusqu'à la fin des années 1970
Mauvillain Gérard	hémophile, cadre commercial chez Immuno-France, membre du conseil d'administration de l'AFH
Mauvillain James	hémophile, secrétaire général de l'AFH, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH
McDougal JS	chercheur au CDC. A notamment travaillé sur l'inactivation du LAV/HTLV-III dans les concentrés de facteur de coagulation.
Mercereau François	directeur de la sécurité sociale ; a participé, dans les années 1970, à des missions d'inspection de plusieurs ETS ayant donné lieu à un rapport de synthèse rédigé avec le Dr Broyelle.
Meyer (Pr)	directeur du CTS de Strasbourg depuis le début des années 1980
Montagnier Luc (Dr)	chercheur en virologie de l'Institut Pasteur (chef de l'unité d'oncologie virale), intégré à l'équipe de recherche française sur le SIDA fin 1982. Isole début 1983 un rétrovirus (LAV) qui sera reconnu comme impliqué dans le SIDA. Participe à la 1ère étude MIR, à l'étude franco-belge, à l'étude MIR prospective, à l'étude sur l'Hemophil T, membre du groupe d'experts « Information du donneur séropositif »
Moulinier (Pr)	directeur du centre de fractionnement de Bordeaux, membre de la CCTS jusqu'en 1984
Muller Jean-Yves (Dr)	chercheur en immunologie au CNTS, membre du conseil scientifique du CNTS-Institut, secrétaire général adjoint de la SNTS depuis 1981, membre du groupe MIR, membre du groupe d'experts de la SNTS, consulté par le Comité national d'éthique.
Nau Jean-Yves (Dr)	journaliste médical au *Monde*
Netter Robert (Dr)	directeur du LNS depuis 1978, membre de la CCTS et du CNH
Noël Bernard (Dr)	directeur du CTS de Chambéry, membre de la CCTS (1970 –1973 puis 1981-1984), rédacteur en chef de la revue de l'ADTS depuis 1981. A toujours vivement critiqué l'emploi des concentrés et promu les cryoprécipités. Participe à la 1ère étude MIR et à l'étude MIR prospective.
Nouchi Franck (Dr)	journaliste médical au *Monde*

Paître Marie-Laure (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie au CTS du Havre, membre du conseil d'administration de l'AFH, membre du groupe MIR
Pierre Marie-Thérèse	Sous-directeur de l'organisation des soins et des programmes médicaux à la DGS depuis 1984, chargée notamment de la transfusion sanguine
Pinon François (Dr)	directeur du CTS de l'hôpital Cochin ; en collaboration avec J. Leibowitch, procède fin 1984 au dépistage l'anti-HTLV-III sur ses donneurs de sang, puis sur des hémophiles du Dr Sultan.
Pocoulé Mme	Sous-directeur de la prévention générale et de l'environnement à la DGS, dont dépend le Dr Brunet
Preston FE	médecin d'hémophile britannique de Sheffield, craint que l'hépatite non-A non-B devienne un important problème pour les hémophiles intensivement traités avec les concentrés
Prince AM	virologiste au New York Blood Center, mène des recherches sur l'inactivation virale des dérivés sanguins
Ranque (Pr)	directeur du CTS de Marseille jusqu'à la fin des années 1970
Ratnoff Oscar	médecin américain spécialiste de l'hémophile, peu favorable au traitement intensif à base de concentrés
Révol (Pr)	directeur du CTS de Lyon jusqu'en 1970, professeur d'hématologie, membre d'honneur de l'AFH, président de la CCTS de 1978 à 1981
Rimareix Gaston	directeur de cabinet du secrétaire d'État à la santé
Ropartz Claude (Dr)	directeur du CTS de Rouen, fondateur en 1968 et président de l'ADTS jusqu'en 1980, membre de la CCTS jusqu'en 1981, rédacteur en chef de la revue de l'ADTS jusqu'en 1980.
Roux Jacques (Pr)	professeur de bactériologie, directeur général de la santé (1982-1985). Membre du parti communiste français.
Rouzioux Christine	virologue à l'hôpital Claude Bernard, membre de l'équipe de recherche française sur le SIDA à partir de début 1983. développe le test de dépistage de l'anti-LAV. Effectue de nombreuses recherches d'anti-LAV sur des sérums d'hémophiles : membre du groupe MIR, participe à l'étude franco-belge ; membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe dépistage)
Rozenbaum Willy (Dr)	médecin spécialiste des maladies infectieuses. En poste à l'hôpital Claude Bernard, met en rapport le cas d'un de ses malades avec le syndrome décrit mi 1981 par les CDC, et identifie ainsi le premier cas de SIDA en France. Constitue début 1982 un groupe de recherche sur ce syndrome, qui entreprend notamment un recensement des cas français ; membre du groupe d'experts « Information du donneur séropositif »
Ruffié Jacques (Pr)	hématologue, ancien directeur du CTS de Toulouse, professeur au Collège de France, président d'honneur de la SNTS, membre du conseil d'administration du CNTS, chargé début 1984 d'un rapport sur la réorganisation de la transfusion sanguine, président du conseil d'administration du CNTS de décembre 1984 à octobre 1985 (démissionnaire en mars 1985)
Saint-Paul Bernard (Dr)	directeur du CTS de Versailles, membre de la CCTS de 1970 à 1977 puis depuis 1981 ; interrompt ses collectes à la prison de Bois d'Arcy en 1983 au vu de la prévalence des marqueurs de l'hépatite.
Salmon Charles (Pr)	chercheur au CDTS de Paris puis CNTS, responsable du Centre national de contrôle des groupes sanguins, vice-président de la SNTS, directeur du CNTS-Institut à partir de 1984 ; consulté par le comité national d'éthique, membre du CNH

Sandler GS	vice-président de la Croix Rouge Américaine, responsable des centres de transfusion sanguine
Schweitzer Louis	directeur de cabinet du premier ministre Laurent Fabius (1984-1986)
Smilovici Winston (Dr)	médecin au CTS de Toulouse, effectue des recherches sur la prévention de l'hépatite par le dépistage des ALT et de l'anti-HBc
Soulier Jean-Pierre (Pr)	directeur du CNTS (1954-octobre 1984), vice-président de la SNTS (1956-1977), membre de la CCTS jusqu'en octobre 1984 ; co-fondateur et président d'honneur de l'AFH ; participe à l'assemblée générale de 1985
Streiff François (Pr)	directeur du centre de fractionnement de Nancy, professeur d'hématologie, membre de la CCTS, membre du conseil d'administration du CNTS, membre du conseil d'administration de l'AFH
Sultan Yvette (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'hôpital Cochin, membre du comité médical de l'AFH, membre du groupe de coordination transfusion-hémophiles puis du CNH ; Effectue à partir de l'automne 1984 des dépistages de l'HTLV-III avec le Dr Pinon, directeur du CTS de Cochin, et J. Leibowitch ; participe à l'étude MIR des 4 produits
Toussaint Guy	rédacteur au bureau chargé de la transfusion à la DGS (sous-direction de l'organisation des soins et des programmes médicaux) depuis 1979, membre du groupe d'experts de la SNTS (sous-groupe inactivation virale)
Trepo Christian (Pr)	spécialiste français de l'hépatite, collabore avec le CTS de Lyon pour évaluer l'intérêt du dépistage des ALT pour prévenir l'hépatite non-A non-B
Tzanck Arnaud (Pr)	créateur en 1928 de la Transfusion sanguine d'urgence, premier « centre de transfusion » français.
Vergoz Daniel (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'hôpital Saint-Antoine, participe à l'étude franco-belge. Peu favorable à la thérapeutique intensive à base de concentrés
Verroust Françoise (Dr)	médecin spécialiste de l'hémophilie à l'internat d'hémophiles de la Queue-lès-Yvelines, membre du groupe MIR
Waitz (Pr)	directeur du CTS de Strasbourg jusqu'à la fin des années 1970
Weber Jean	directeur de Diagnostics Pasteur, ancien directeur de la pharmacie et du médicament
Weisselberg Claude (Dr)	membre du groupe de recherche français sur le SIDA depuis 1982, devient conseiller technique au cabinet du secrétariat d'État à la santé en juillet 1983.

Organismes, institutions et groupes d'experts

AABB	American Association of Blood Banks. Association américaine qui accrédite les banques de sang de son réseau et définit des normes et des standards techniques
Abbott	firme américaine produisant des réactifs et des tests de dépistage, largement utilisés dans le réseau transfusionnel français. Abbott est l'une des 5 sociétés américaines ayant reçu une licence pour développer un test de dépistage de l'anti-HTLV-III à partir du virus isolé par le Pr Gallo aux NIH.
ABRA	American Blood Resources Association: association professionnelle américaine des sociétés de plasmaphérèse et de l'industrie du fractionnement.
ADTS	Association pour le développement de la transfusion sanguine, créée en 1968 par le Dr Ropartz. Depuis 1977, édite la *Gazette de la transfusion*. Présidée par le Dr Chassaigne depuis 1983.
AFH	Association française des hémophiles, fondée en 1955, reconnue d'utilité publique en 1968 ; présidée par Henri Chaigneau de 1955 à 1971 puis par André Leroux. Édite la revue *L'Hémophile.* Organisée en comités régionaux, tient une assemblée générale annuelle qui comporte une réunion du comité médical (médecins spécialistes de l'hémophilie)
AIM	*Annals of Internal Medecine*
Alpha Therapeutics	firme américaine produisant des concentrés antihémophiliques. En février 1984, son produit chauffé (60°C pendant 20 heures à l'état liquide, avant lyophilisation) est agréé par la FDA
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARC	American Red Cross. Son réseau de banques du sang est le second des États-Unis
Armour	firme américaine produisant des concentrés antihémophiliques. En janvier 1984, son produit chauffé (60°C pendant 30 heures à l'état lyophilisé) est agréé par la FDA.
BEH	*Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, édité par la direction générale de la santé (DGS) du ministère chargé de la santé
Behring	firme allemande produisant des concentrés antihémophiliques. Depuis 1981, elle propose un produit chauffé, supposé réduire le risque d'hépatite.
BPAC	Blood Product Advisory Committee. Comité consultatif pour les produits sanguins, qui conseille la FDA sur les mesures à prendre en matière de dérivés sanguins.
CBCC	Council of Community Blood Centers. Association de banques de sang américaine, qui constitue avec l'AABB et l'ARC le troisième réseau de banques de sang.
CCTS	Commission consultative de la transfusion sanguine
CDC	Center of Disease Control. Organisme de surveillance épidémiologique fédéral, disposant de laboratoires de recherche et publiant un bulletin hebdomadaire, le *Morbidity and Mortality Weekly Report*
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNE	Comité national d'éthique, créé en 1983 et présidé par le Pr J. Bernard
CNH	Comité national de l'hémophilie. Instance de coordination entre le réseau transfusionnel et les hémophiles (l'AFH et les médecins trai-

	tants). Officialisé début 1985, à partir d'un groupe informel créé en 1983 sur l'initiative du Dr Garretta (CNTS). Comprend dès l'origine un « sous-groupe d'experts cliniciens », médecins traitants menant des études cliniques sur les produits anti-hémophiliques.
CNRGS	Centre national de référence des groupes sanguins. Laboratoire du CNTS chargé de l'étalonnage des réactifs pour l'établissement des groupes sanguins, dirigé par le Pr Salmon
Cutter	firme américaine produisant des concentrés antihémophiliques. En février 1984, son produit chauffé (60°C pendant 72 heures à l'état lyophilisé) est agréé par la FDA
DAP	Direction de l'administration pénitentiaire (minustère de la justice)
DDASS	Direction/directeur départemental des affaires sanitaires et sociales
DDS	Direction/directeur départemental de la santé
DGS	Direction générale de la santé (ministère chargé de la santé)
DH	Direction des hôpitaux (ministère chargé de la santé)
Diagnostics Pasteur (DP)	filiale de l'Institut Pasteur Production et de Sanofi, destinée à la production et à la commercialisation de réactifs et de tests de dépistage.
DP	Diagnostics Pasteur
DPM	Direction de la pharmacie et du médicament (ministère chargé de la santé)
DSS	Direction de la sécurité sociale (ministère chargé des affaires sociales)
FDA	Federal Drug Administration. Administration fédérale notamment chargée du contrôle des médicaments et des produits biologiques.
FFDSB	Fédération française des donneurs de sang bénévoles.
FMH	Fédération mondiale de l'hémophilie. Créée en 1963, organise un congrès chaque année.
groupe d'experts « Information du donneur séropositif »	groupe constitué, à la demande de L. Fabius, par le secrétaire d'État à la santé en juillet 1985 pour trancher la question de l'information du donneur séropositif. Y participent notamment le Dr Brunet, le Pr Gluckmann, le Dr Habibi, le Dr Rozenbaum et le Dr Montagnier.
groupe d'experts de la SNTS (groupe Habibi)	groupe constitué en mars 1985 par le Dr Habibi à la demande de la CCTS pour étudier les mesures permettant de prévenir le SIDA transfusionnel (dit aussi SIDA et transfusion sanguine). Il comporte des responsables d'ETS, des chercheurs sur le SIDA et des représentants de l'administration. Il s'organise en sous groupes : l'un, animé par le Dr Allain, est consacré à l'inactivation des produits sanguins, l'autre, animé par AM Couroucé, travaille sur les tests de dépistage ; le troisième, animé par le Dr Habibi, traite des autres aspects.
groupe de coordination transfusion-hémophilie	Groupe informel créé fin 1983 sur l'initiative du Dr Garretta (CNTS), comprenant les principaux responsables du réseau transfusionnel impliqués dans les produits antihémophiliques, des représentants de l'AFH et des médecins spécialistes de l'hémophilie. Comprend un « sous-groupe d'experts cliniciens », médecins traitants menant des études cliniques sur les produits anti-hémophiliques.
groupe de recherche américain sur le SIDA	groupe de chercheurs américains collaborant avec le Pr Gallo, des NIH, autour de la recherche de l'implication du rétrovirus HTLV dans le SIDA, hypothèse avancée en août 1982.
groupe de recherche français sur le SIDA	groupe de médecins et de chercheurs français, dont le noyau initial est un groupe informel constitué début 1982 par le Dr Rozenbaum autour de la découverte du 1er cas français. L'hypothèse de l'implication d'un rétrovirus ayant été avancée aux États-Unis par le Pr Gallo, trois chercheurs de l'Institut Pasteur l'intègrent fin 1982, lorsque le groupe re-

	cherche des spécialistes des rétrovirus. Il comprend notamment W. Rozenbaum, JC Gluckmann, C Rouzioux, F Brun-Vézinet, L Montagnier, JC Chermann, F Barré-Sinoussi.
groupe MIR	groupe de chercheurs sur le SIDA et de médecins d'hémophiles animé par le Dr Allain, qui effectue 3 études sur les polytransfusés, appelées études MIR. Il est notamment composé des Drs Gazengel, Larrieu, Laurian, Bosser, Verroust, Paître, Muller, de C. Rouzioux et de F. Brun-Vezinet.
Hémophil T	concentré antihémophilique de la firme Hyland, ayant été chauffé à 60°C pendant 72-74 heures à l'état lyophilisé ; agréé par la FDA en mars 1983.
Hévac B	vaccin contre l'hépatite B développé et commercialisé par Institut Pasteur Production.
Hyland	firme américaine produisant des concentrés antihémophiliques, filiale de Baxter-Travenol. En mars 1983, l'Hemophil T, son produit chauffé (60°C pendant 72-74 heures à l'état lyophilisé) est agréé par la FDA.
IB/PN	*International Blood/Plasma News*: lettre d'information mensuelle sur le secteur des dérivés sanguins.
Immuno	firme autrichienne produisant des concentrés antihémophiliques. Sa technique de chauffage intervient alors que le plasma est encore à l'état liquide. Elle conclut en janvier 1985 un accord avec le CNTS, à la suite de discussions engagées en 1983.
Institut Pasteur Production	laboratoire pharmaceutique dépendant de l'Institut Pasteur Fondation. Commercialise le vaccin Hevac B contre l'hépatite B. En 1984, elle est scindée en Pasteur Vaccins, filiale commune avec Mérieux, et Diagnostics Pasteur, filiale commune avec Sanofi.
IoM	Institute of Medecine. L'une des quatre institutions constituent les Académies nationales américaines. Chargée par le Congrès d'un rapport sur les mesures prises dans les années 1980 dans le système transfusionnel américain pour prévenir le SIDA.
IPP	Institut Pasteur Production ; voir IPP
ISBT	International Society of Blood Transfusion.
JAMA	*Journal of the American Medical Association*
LNS	Laboratoire national de santé. Chargé notamment d'un contrôle des protocoles de fabrication des ETS et de l'enregistrement des dossiers des tests de dépistage.
MIR	Ministère de l'industrie et de la recherche. A accordé en 1983 une subvention à un groupe de chercheurs animé par le Dr Allain, qui prend le nom de groupe MIR (voir groupe MIR et études MIR)
MMWR	*Morbidity and Mortality Weekly Report*: bulletin épidémiologique du CDC.
NCI	National Cancer Institute. Institut des NIH spécialisé sur le cancer, où travaille R. Gallo
NEJM	*New England Journal of Medecine*
NHF	National Hemophilia Foundation : association des hémophiles américains
NIH	National Institutes of Health. Ensemble de cliniques et de laboratoires de recherche publics américains, spécialisées sur diverses pathologies.
NYBC	New York Blood Center : banque de sang de la région de New York. Procède notamment à des recherches sur l'inactivation virale des fac-

	teurs de coagulation.
SCP	Service central de la pharmacie
SNTS	Société nationale de transfusion sanguine: société scientifique de la transfusion sanguine française. Édite la *Revue française de transfusion et d'Immunohématologie*. Présidée par le Pr Ducos depuis 1978
sous-groupe d'experts cliniciens	groupe de médecins spécialistes de l'hémophilie menant des études cliniques sur les produits anti-hémophiliques, dans le cadre du groupe de coordination transfusion-hémophilie créé fin 1983, qui deviendra le CNH en 1985. Il est animé par le Pr Larrieu, et composé des Drs Allain, Parquet-Gernez (Lille), Sultan, Verroust, Bosser et Gazengel (OBJ, 1999). Il est à l'origine du protocole transaminases.

Études cliniques

4 produits (étude des) — dite aussi 3ème étude MIR, ou 2ème étude MIR additionnelle. Étude clinique prospective destinée à évaluer l'impact de différents produits (3 chauffés et un non chauffés) sur les bilans lymphocytaires de 46 hémophiles sélectionnés dans l'échantillon de la première étude MIR qui présentaient des ratios T4/T8 inférieurs à 1. Les dépistages de l'anti-LAV effectués en cours d'étude montrent que seuls deux patients étaient séronégatifs à son commencement ; ils ont bénéficié de produits chauffés.

franco-belge (étude) — étude rétrospective menée par l'équipe française de recherche sur le SIDA sur deux centres français et un centre belge de traitement des hémophiles. Les résultats, disponibles à l'automne 1984, montrent une forte séropositivité anti-LAV des hémophiles français intensivement traités avec des concentrés. Les Drs Gazengel et Vergoz et AM Couroucé participent à cette étude.

Hemophil T (étude) — étude clinique prospective menée sur des hémophiles vierges, pour évaluer l'impact du chauffage sur les agents de l'hépatite. Lancée à la clinique pédiatrique de Milan, elle intègre quelques hémophiles français. Dès le printemps 1984, il apparaît que le chauffage n'inactive pas les agents de l'hépatite non-A non-B ; fin 1984, il apparaît que les hémophiles traités avec l'Hemophil T restent séronégatifs au LAV, alors que ceux traités avec le produit non chauffé sont devenus séropositifs. Les dépistages de l'anti-LAV ont été effectués par l'équipe française de recherche sur le SIDA. Elle fait l'objet de publications en février 1985 (efficacité sur le LAV) et août 1985 (inefficacité sur l'hépatite non-A non-B).

lyonnaise (étude) — étude prospective sur l'impact du dépistage des ALT sur les hépatites post-transfusionnelle, menée au CTS de Lyon de juin 1982 à février 1983. 7,41% des receveurs de sang non testé ont fait une hépatite, contre 0,9% ceux ayant reçu du sang avec des ALT normales.

MIR (étude) — dite aussi 1ère étude MIR ; elle consiste en des examens cliniques et biologiques de patients polytransfusés ; menée sur plusieurs centres de traitement français de l'hémophilie, elle fait apparaître fin 1984 que 47% des hémophiles sont porteurs de l'anti-LAV (séropositifs).

MIR (études) — études menées sur les polytransfusés et les hémophiles de 1983 à 1985. Voir étude MIR, étude MIR prospective et étude MIR des 4 produits.

MIR additionnelle (étude) — voir étude des 4 produits.

MIR prospective (étude) — dite aussi 2ème étude MIR : des hémophiles sans signes cliniques sélectionnés dans l'échantillon de la première étude sont suivis au cours de l'année 1984. Des dépistages de l'anti-LAV étant progressivement pratiqués. Les résultats font apparaître début 1985 un certain nombre de séroconversions anti-LAV au cours de l'étude.

NIH (étude) — étude menée par une équipe des NIH sur la prévention de l'hépatite post-transfusionnelle animée par Alter.

prospective (étude) — étude qui suit le devenir des membres d'un échantillon.

protocole transaminases — étude clinique prospective, lancée par le sous-groupe d'experts cliniciens et menée de septembre 1984 à mi 1985 sur des hémophiles vierges ou peu traités, pour évaluer l'impact du chauffage sur les agents de l'hépatite. Un groupe reçoit des produits chauffés, un autre des produits non chauffés. Ce protocole ne comportait pas de dépistage de l'anti-LAV, mais certains patients ont participé aux études MIR. L'étude n'a pas fait l'objet de publication.

toulousaine (étude)	étude prospective sur l'impact du dépistage des ALT sur les hépatites post-transfusionnelle, menée au CTS de Toulouse de septembre 1982 à mai 1985. 31,8% des receveurs de sang et de dérivés poolés issus de dons à ALT élevées ont fait une hépatite, contre 7,3% de ceux ayant reçu du sang avec des ALT normales.
TTVG (étude)	Transfusion-Transmitted Virus Group. Groupe de recherche sur la transmission de l'hépatite virale, animé par Aach. Met en évidence l'intérêt du dépistage des ALT (1981) et de l'anti-HBc (1984)pour réduire le risque de transmission de l'hépatite non-A non-B.

Immunologie, virologie et transfusion sanguine[1]

L'action du système immunitaire, le rôle des anticorps et leur signification

Le système immunitaire défend l'organisme contre les agressions de microorganismes (virus, bactéries, etc.) qui sont identifiés comme étrangers (**antigènes**). Lorsque qu'un antigène pénètre dans l'organisme (**infection**), la réponse du système immunitaire est double :

- certains globules blancs interviennent pour tenter de le détruire, par réaction immédiate à sa nature antigénique. L'action des globules blancs est facilitée par des substances qui provoquent aussi une inflammation de la zone infectée.
- d'autres globules blanc, les **lymphocytes**, identifient les caractéristiques de l'antigène, et y adaptent leur action. On distingue les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes T4 activent la destruction, en particulier, ils activent la production par les lymphocytes B d'**anticorps** qui iront se fixer directement sur l'antigène. D'autre part, stimulés par les T4, les lymphocytes T8 détruisent les cellules infectées. Ils modulent aussi la réponse immunitaire, pour éviter son emballement.

Un anticorps est produit en réponse à une infection par un antigène particulier ; il est donc spécifiquement liée à cet antigène. Sa présence est ainsi la preuve d'un contact de l'organisme avec cet antigène. Les anticorps sont produits avec un certain délai ; immédiatement après l'infection, aucun anticorps ne signale la présence de l'antigène.

Un microorganisme étranger peut comporter des structures antigéniques différentes, qui seront chacune spécifiquement reconnues par le système immunitaire. Ainsi, le virus de l'hépatite B provoque l'apparition de plusieurs types d'anticorps, dirigés chacun contre une partie du virus.

Plusieurs techniques plus ou moins perfectionnées permettent de détecter des anticorps ou des antigènes dans l'organisme, et notamment dans le sang. La détection de l'antigène garantit sa présence dans l'organisme. À l'inverse, la détection d'un anticorps ne permet pas, en elle-même, de savoir si l'antigène qui a suscité son apparition est encore présent dans l'organisme. Il est donc nécessaire de connaître la cinétique d'apparition des anticorps après l'infection pour pouvoir interpréter la signification de la présence de tel ou tel anticorps.

---

[1] état des connaissances jusqu'à fin 1985.

Glossaire

accident immunologique	réaction parfois mortelle consécutive à la transfusion de sang d'un groupe sanguin incompatible avec celui du receveur.
agglutinines irrégulières	anticorps dirigés contre certaines structures antigéniques (agglutinogènes) des globules rouges. Sont dites « irrégulières » car elles ne sont pas présentes chez tous les individus. Elles n'apparaissent dans le sang qu'après une immunisation, soit après une transfusion sanguine, soit, chez la femme, après un accouchement.
Alat	alanine-aminotransferase (anciennement dénommée transaminase glutamique-pyruvique ou SGPT), ou ALT. Voir ALT.
ALT	alanine-aminotransferase (anciennement dénommée transaminase glutamique-pyruvique ou SGPT), enzyme dont le taux s'élève fortement en cas d'hépatite. Le dosage des ALT a été proposé dès les années 1950 comme moyen de prévenir les hépatites post-transfusionnelles, et, à partir de 1981, comme moyen indirect de dépister les donneurs porteurs de l'agent de l'hépatite non-A non-B.
anergie	État d'un organisme qui a perdu la propriété de réagir spécifiquement à un allergène auquel il était antérieurement sensibilisé
anomalies immunitaires	manifestations d'un dérèglement du système immunitaire : diminution des réactions cutanées à des allergènes, bilans lymphocytaires anormaux.
anomalies lymphocytaires	dégradation des bilans lymphocytaires (en particulier, diminution du nombre de lymphocytes T4, du ratio T4/T8), mis en évidence par des analyses biologiques.
anticoagulants circulants (Acc)	anticorps produits par un hémophile et spécifiquement dirigés contre les facteurs de coagulation qu'on lui injecte. L'apparition d'anticoagulants circulants rend très difficile le traitement de l'hémophile.
anticorps (anti-X)	protéines produites par les lymphocytes B, qui circulent dans le sang et attaquent les antigènes (on les appelle aussi, de façon générale, immunoglobulines). La production d'anticorps prend un certain temps si l'organisme n'a jamais rencontré cet antigène. Par convention, on note un anticorps « anti-X », X représentant l'antigène contre lequel est dirigé l'anticorps.
anti-D	anticorps dirigé contre les globules rouges de Rhésus positif.
antigène (Ag)	substance qui, introduite dans un organisme, suscite une réponse immunitaire. L'antigène est un agent pathogène (bactérie, virus, parasite), une cellule étrangère à l'organisme (greffe, transfusion), une substance étrangère (sérum antivenimeux d'origine animale, médicament...).
anti-HBc	anticorps dirigé contre l'antigène central du virus de l'hépatite B. La recherche de l'anti-HBc isolé a été proposée dans les années 1970 comme moyen d'améliorer le dépistage des donneurs porteurs du virus de l'hépatite B, puis dans les années 1980 comme moyen indirect de dépister les donneurs porteurs de l'agent de l'hépatite non-A non-B. Après l'apparition du SIDA, on a envisagé de l'utiliser comme moyen indirect de dépister les donneurs appartenant aux groupes à risques (aux USA et en Allemagne notamment).
anti-HBs	anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (VHB). Cet anticorps sert à la fabrication d'immunoglobulines, destinées à immuniser le receveur contre le VHB.
anti-HTLV-III	anticorps (de type IgG) dirigé contre le virus HTLV-III.

anti-LAV	anticorps (de type IgG) dirigé contre le virus LAV.
ARC	AIDS Related Complex: ensemble de symptômes qui peuvent se manifester chez une personne infectée par le LAV/HTLV-III (fièvre prolongée, perte de poids, sueurs nocturnes, mycoses chroniques, lymphadénopathie...).
ARV	Aids associated RetroVirus: rétrovirus isolé en 1984 par Jay A. Levy, chercheur à l'Université de Californie à San Francisco. Il s'avèrera identique au LAV et à l'HTLV-III.
Asat	aspartate aminotransférase (anciennement dénommée transaminase glutamique oxalo-acétique ou SGOT), enzyme dont le taux s'élève fortement en cas d'hépatite.
asymptomatique	se dit d'une personne ne présentant pas de symptômes cliniques d'une maladie.
Australia (antigène)	ancienne appellation de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, découvert en 1965 par Blumberg dans le sang d'un aborigène d'Australie. Son rôle dans le déclenchement de l'hépatite B est mis en évidence à partir de 1967. Il est transmissible par le sang, le sperme et par les contacts étroits avec le porteur. Il est particulièrement répandu chez les homosexuels, les toxicomanes et dans les collectivités où l'hygiène est défectueuse.
Autoplex®	concentrés de coagulation de très haute pureté destinés aux hémophiles A ayant des anticoagulants circulants (anticorps dirigés contre les facteurs de coagulation).
bactérie	microorganisme unicellulaire possédant, à la différence des virus, l'ensemble des mécanismes nécessaires à sa reproduction. De nombreuses bactéries sont pathogènes pour l'homme.
biopsie	Prélèvement, in vivo, d'un fragment d'organe ou de tissu, dans le but de le soumettre à un examen histologique, microbiologique ou immunologique. Chez les hémophiles, les biopsies, comme toute opération chirurgicale, comportent de grands risques.
Bonn (traitement de)	protocole thérapeutique de l'hémophile à anticoagulants circulants mis au point au centre de traitement de l'hémophilie de Bonn, qui consiste à traiter le patient avec de très fortes doses de concentrés, de façon à saturer les anticorps.
chauffage	méthode d'inactivation des virus contenus dans les concentrés de coagulation. On distingue deux procédés : le premier consiste à chauffer le produit déjà lyophilisé (en phase terminale du processus de production), le second à chauffer le produit en phase liquide, avant sa lyophilisation.
chauffé	qualifie un produit antihémophilique (un concentré) ayant fait l'objet d'un traitement à la chaleur destiné à inactiver les virus qu'il pourrait contenir. Le chauffage a été développé au début des années 1980 comme moyen de protéger les hémophiles contre les hépatites virales.
chromatographie (sur gel)	technique de fractionnement développée à la fin des années 1970.
clinique	qualifie les manifestations visibles d'une pathologie chez une personne, sans le recours à des examens biologiques.
CMV	Cyto Mégalo Virus : virus présent chez 50% de la population mondiale L'infection par le CMV peut entraîner des symptômes graves chez les personnes immunodéprimées (receveurs de greffes, enfants prématurés).
concentrés (de facteurs de coagulation)	produits anti-hémophiliques lyophilisés, comportant une forte concentration en facteurs de coagulation. Présentés sous forme injectable, ils sont rapidement administrables, par l'hémophile lui-même. Développés aux débuts des années 1970, ils sont issus du fractionnement du

	plasma, et produits par l'industrie privée étrangère et 6 centres de fractionnement français. Fabriqués à partir de grands pools de plasma, ils sont assez bien standardisés, ce qui rend les prescriptions plus sûres.
cryocongelés	produits anti-hémophiliques congelés, comportant une assez faible concentration en facteurs de coagulation, présentés sous forme transfusable. Développés au milieu des années 1960, ils peuvent être fabriqués par tout centre de transfusion. Produits unitaires ou issus de petits pools, ils ne sont pas toujours bien standardisés.
cryolyophilisés	produits anti-hémophiliques lyophilisés, comportant une assez faible concentration en facteurs de coagulation, présentés sous forme transfusable. Développés au milieu des années 1960, ils sont issus du fractionnement du plasma, et produits en France par les 7 centres de fractionnement français.
cryoprécipité	produit solide issu de la séparation des éléments du plasma du liquide plasmatique. Il contient les facteurs de coagulation. Les cryoprécipités peuvent être utilisés directement comme produit thérapeutique (cryocongelés) ou comme matière première pour le fractionnement, d'où sont issus deux dérivés thérapeutiques : les concentrés et les cryolyophilisés.
cryoprécipités congelés	voir cryocongelés
cryoprécipités desséchés	voir cryolyophilisés
cryoprécipités lyophilisés	voir cryolyophilisés
DDVAP	hormone de synthèse injectable qui favorise la coagulation. Son utilisation est proposée chez les hémophiles légers dans les années 1980.
delta (virus ou antigène)	virus découvert en 1977 chez des malades atteints d'une hépatite B. Le virus delta (VHD) accompagne le VHB, et coinfecte ou surinfecte les personnes infectées par le VHB.
direct (test/marqueur)	test/marqueur directement lié à la caractéristique recherchée. Par exemple, un anticorps anti-LAV est un marqueur direct d'un contact passé avec le virus LAV, seul ce dernier pouvant provoquer l'apparition de l'anti-LAV.
EBV	Epstein-Barr Virus : virus présent chez 90% de la population mondiale. Peut provoquer des mononucléoses infectieuses.
EID	Electro Immuno Diffusion : technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps.
électroimmunodiffusion	technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps. Voir EID.
Elisa	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay : technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps. La présence de l'antigène ou l'anticorps se manifeste par une réaction colorée quantifiable.
érythrocytes érythrocytaires (composants)	globules rouges.
étiologie	Étude des facteurs qui sont responsables d'une pathologie, et par extension, ces facteurs eux-même.
Facteur IX	facteur de coagulation. La déficience en facteur IX est cause de l'hémophilie B.
Facteur VIII	facteur de coagulation. La déficience en facteur VIII est cause de l'hémophilie A.
Feiba®	concentrés de coagulation de très haute pureté destinés aux hémophiles A ayant des anticoagulants circulants (anticorps dirigés contre les

	facteurs de coagulation).
fractionnement (du plasma)	décomposition du plasma sanguin en ses différents éléments (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation, etc.).
gammaglobulines	anticorps. Ancienne appellation des immunuglobulines. Par convention, on parle d'anticorps lorsqu'on s'intéresse à leur action contre un antigène donné, d'immunuglobulines si l'on s'intéresse à leurs propriétés générales.
globules rouges	composant du sang. Supporte les structures antigéniques qui sont à l'origine des groupes sanguins. Séparés du plasma, les globules rouges sont un dérivé labile du sang.
groupage	détermination du groupe sanguin d'un individu, de façon à prévenir des accidents immunologiques (incompatibilité des groupes sanguins) en cas de transfusion.
groupes sanguins	système de reconnaissance des globules rouges étrangers à l'organisme grâce à la présence de structures antigéniques (dites agglutinogènes)à la surface de ces cellules. On distingue divers systèmes, dont les plus connus sont le système ABO et le système Rhésus.
HBsAg	antigène de surface du virus de l'hépatite B, découvert en 1967. Depuis le début des années 1970, le dépistage de cet antigène permet d'identifier des donneurs de sang porteurs du virus de l'hépatite B. Appelé aussi antigène Australia, ou Au, car découvert dans le sang d'un aborigène d'Australie.
hémagglutination	technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps, fondée sur la mise en contact de l'antigène avec l'anticorps. La réaction est rapide et visible à l'œil nu.
hémophil(i)e légèr(e)	hémophile dont l'organisme produit de 6% à 24% des facteurs de coagulation d'un individu normal
hémophil(i)e modéré(e)	hémophile dont l'organisme produit de 1% à 5% des facteurs de coagulation d'un individu normal
hémophil(i)e sévère/grave	hémophile dont l'organisme produit moins de 1% des facteurs de coagulation d'un individu normal.
hémophile vierge	hémophile n'ayant encore suivi aucun traitement transfusionnel.
hémophilie	maladie héréditaire caractérisée par un retard ou une absence totale de la coagulation du sang et des hémorragies prolongées apparaissant au moindre traumatisme, particulièrement aux articulations. L'hémophilie A est un déficit de facteur VIII, l'hémophilie B un déficit de facteur IX.
hépatite	inflammation du foie. Peut être d'origine virale, médicamenteuse, toxique, etc.
hépatite (chronique) active	L'activité du virus entraîne une détérioration continue du foie ; la maladie peut dégénérer en cirrhose.
hépatite (chronique) persistante	Le virus reste dans l'organisme mais n'entraîne pas de détérioration importante du foie.
hépatite A (HA)	hépatite provoquée par le virus VHA, aussi appelée hépatique infectieuse. Son évolution est généralement bénigne.
hépatite B (HB)	hépatite provoquée par le virus VHB. Était appelée hépatique sérique avant la découverte du virus. Son évolution peut comporter un passage à la chronicité (voir hépatite chronique)
hépatite chronique	Les hépatites chroniques sont caractérisées par des lésions des cellules hépatiques et une inflammation du foie. Les hépatites persistantes n'entraînent pas de détérioration grave du foie, à la différence des hépatites actives ; ces dernières peuvent évoluer vers la cirrhose,

	voire, à long terme, le cancer du foie.
hépatite fulminante	forme gravissime d'une hépatite.
hépatite infectieuse	hépatite A, provoquée par le virus VHA.
hépatite non-A non-B (HNANB)	hépatite mise en évidence dans les années 1970 par élimination des autres causes d'hépatite virale (virus VHA, VHB, EBV, CMV), dont l'agent, transmissible par le sang, demeure inconnu tout comme son évolution.
hépatite sérique	ancien nom de l'hépatite B.
histoire naturelle	évolution d'une pathologie, depuis l'infection ou le déclenchement de la maladie.
HTLV (ou HTLV-I)	Human T-cell Leukemia Virus : rétrovirus isolé en 1980 par R. Gallo, chercheur au National Cancer Institute des NIH. 5% à 10% des personnes infectées développent une leucémie dite ATL. L'HTLV-I est particulièrement répandu dans certaines régions du Japon et dans les Caraïbes.
HTLV-II	Human T-cell Leukemia Virus : rétrovirus proche de l'HTLV, isolé en 1982 par R. Gallo, chercheur au National Cancer Institute des NIH. Aucune maladie ne lui est attribuable.
HTLV-III	Human T-cell Leukemia Virus puis Human T-cell Lymphotropic Virus : rétrovirus isolé par R. Gallo, chercheur au National Cancer Institute des NIH, et annoncé comme étant à l'origine du SIDA en avril 1984. Ce virus s'avérera identique au LAV isolé en 1983 par l'équipe de recherche française sur le SIDA.
HTLV-III/LAV	appellation courante, à partir d'avril 1984, du virus impliqué dans le SIDA, qui rend compte de la similarité entre les virus LAV et HTLV-III.
hydridomes	cellules qui permettent la production industrielle d'anticorps dirigés contre des antigènes particuliers (anticorps monoclonaux)
hyperimmunisation	injections répétées d'un antigène à un donneur de sang, de façon à recueillir du sang/plasma comportant des anticorps dirigés contre cette antigène, pour la fabrication d'immunoglobulines.
ictère	symptôme : coloration jaune de la peau (jaunisse), due à l'imprégnation des tissus par la bilirubine. L'ictère est souvent le symptôme d'une hépatite aiguë.
IDAV (IDAV-1, IDAV-2)	Immune Deficiency Associated virus : retrovirus isolés en été 1983 par l'équipe française de recherche sur le SIDA chez un homosexuel et un hémophile atteints du SIDA. Il s'avéreront identiques au LAV et au HTLV-III, dont l'équipe américaine de recherche sur le SIDA annonce en avril 1984 qu'il est à l'origine du SIDA.
IgG	classe d'immunoglobulines/anticorps. Les IgG sont produits après les IgM au cours de la réponse immunitaire.
IgM	classe d'immunoglobulines/anticorps. Les IgM sont les premiers anticorps produits au cours de la réponse immunitaire, leur présence est souvent transitoire. Ils sont donc les signes précoces d'une infection.
immunisation	à la suite d'une première rencontre avec un antigène donné (vaccination), capacité du système immunitaire à se défendre à l'avenir contre cet antigène.
immunité	ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre les corps étrangers (antigènes).
immunité cellulaire	défense de l'organisme reposant sur les lymphocytes T.
immunité humorale	défense de l'organisme reposant sur le développement, par les lymphocytes B, d'anticorps spécifiquement dirigés contre un antigène

immunodépression immunodéprimé	dégradation des mécanismes de défense immunitaire
immunoenzymatique	qualifie une technique de dépistage d'un antigène ou d'un anti-corps. Voir Elisa.
immunofluorescence	technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps, fondée sur l'utilisation d'un colorant fluorescent.
immunoglobulines	anticorps. Par convention, on parle d'anticorps lorsqu'on s'intéresse à leur action contre un antigène donné, d'immunuglobulines si l'on s'intéresse à leurs propriétés générales. Anciennement appelées gammaglobulines. Le fractionnement du plasma permet d'isoler les immunoglobulines du sang des donneurs, et de produire des préparations d'anticorps destinées à améliorer la réponse immunitaire du receveur à une infection.
immunoglobulines anti-D	L'injection d'immunoglobulines anti-D permet d'éviter à une femme Rhésus négatif ayant donné naissance à un enfant de Rhésus positif de s'immuniser contre le sang de Rhésus positif, ce qui risquerait, en cas de nouvelle grossesse d'un enfant de Rhésus positif, de provoquer une grave anémie du nouveau-né.
incidence	Nombre de nouveaux cas d'une maladie recensés pendant une période donnée et dans une population déterminée.
incubation (période/délai)	Période de latence comprise entre l'infection de l'organisme par un microbe et l'apparition des premières manifestations cliniques qui caractérisent la phase d'invasion.
indirect (test/marqueur)	test/marqueur non directement lié à la caractéristique recherchée. Par exemple, des ALT élevées sont un marqueur direct d'un infection par l'agent de l'hépatite non-A non-B, d'autres causes que cet agent pouvant entraîner une augmentation des ALT.
infection	pénétration dans un organisme d'un agent étranger (bactérie, virus, champignon, parasite) capable de s'y multiplier.
infections opportunistes	infections se développant chez une personne dont le système immunitaire est préalablement affaibli.
inhibiteurs	anticorps produits par un hémophile et spécifiquement dirigés contre les facteurs de coagulation qu'on lui injecte (anticoagulants circulants). L'apparition d'anticoagulants circulants rend très difficile le traitement de l'hémophile.
Kaposi (sarcome de)	maladie tumorale de la peau relativement rare, qui constitue l'une des principales affections opportunistes du SIDA.
Koch (postulats de)	Règles définies par un microbiologiste allemand permettant de prouver qu'un agent donné est à l'origine d'une infection donnée : l'agent doit être présent dans le tissu infecté de chaque patient; il doit être isolé en culture pure sur un support artificiel; l'inoculation de cette culture à des animaux de laboratoire doit causer la même maladie; les organismes doivent être retrouvés dans les tissus des animaux infectés.
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus : rétrovirus isolé début 1983 chez un homosexuel atteint de lymphadénopathies par l'équipe française de recherche sur le sida. Il apparaîtra identique au virus HTLV-III, dont l'équipe américaine de recherche sur le SIDA annonce en avril 1984 qu'il est à l'origine du SIDA.
LAV/HTLV-III	appellation courante, à partir d'avril 1984, du virus impliqué dans le SIDA, qui rend compte de la similarité entre les virus LAV et HTLV-III.
lymphadénopathie	développement pathologique des ganglions, qui jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les infections.

lymphocytes	globules blancs produits par les ganglions, qui sont les seules à identifier les antigènes. En cas d'infection, les lymphocytes T interviennent directement et gardent en mémoire les antigènes rencontrés, les lymphocytes B produisent les anticorps dirigés contre les antigènes.
microbe	ensemble de microorganismes dont font partie les virus et les bactéries.
morbidité	état de maladie.
muette (période)	phase après l'infection pendant laquelle un virus est présent mais les anticorps dirigés contre lui ne sont pas encore détectables par un test de dépistage. Dite aussi fenêtre de séroconversion.
plasma (qualité) cryo	plasma matière première pour les centres de fractionnement, préparé dans des conditions qui en préservent les facteurs de coagulation.
plasma dépourvu de cryoprotéines (PDC)	plasma a usage thérapeutique, issu de la cryoprécipitation du plasma. Ce plasma ne contient plus de facteurs de coagulation.
plasma frais congelé (PFC)	plasma à usage thérapeutique, issu de la séparation du plasma de ses composants globulaires. Ce plasma contient les facteurs de coagulation.
plasma immun	plasma comportant une forte proportion d'anticorps d'un type donné, suite à une vaccination par exemple
plasma liquide	plasma à usage thérapeutique, supprimé de la liste des produits sanguins en 1976.
plasma sec	plasma à usage thérapeutique, produit par 15 centres de transfusion. Issu de pools de 25 donneurs, réputé transmettre facilement l'hépatite. [sera supprimé de la liste des produits sanguins en 1988].
pneumocystose	pneumonie à *Pneumocystis carinii*: pneumonie très rare, qui constitue l'une des principales affections opportunistes du SIDA.
pool	mélange de plasmas issus de plusieurs donneurs. Sa taille varie de quelques dizaines à plusieurs milliers de donneurs.
poolé	qualifie un dérivé sanguin issu du mélange de plusieurs prélèvements (provenant de plusieurs donneurs). La taille du pool varie de quelques dizaines de donneurs (pour le plasma sec ou certains cryoprécipités) à plusieurs milliers de donneurs (pour les concentrés de facteur VIII). Le poolage permet la standardisation des dérivés, fabriqués en lots homogènes, et facilite donc le traitement.
porteur	personne infectée par un virus encore présent dans son organisme.
porteur sain	personne infectée par un virus encore présent dans son organisme, mais qui n'en est pas affectée.
PPSB	concentré de facteur IX développé par le CNTS, présenté sous forme injectable
préleveuses	personnel non qualifié des ETS, assurant les prélèvements sur les donneurs de sang, et ce en infraction avec la législation.
prévalence	fréquence d'observation d'une caractéristique dans un échantillon.
prophylaxie	démarche thérapeutique de l'hémophilie qui consiste en l'injection systématique de concentrés en l'absence même de toute menace d'hémorragie. Permettant de prévenir les hémorragies, elle prémunit le patient contre toute séquelle articulaire.
pyrogènes	impuretés qui, dans un produit administré par voie veineuse, peuvent provoquer la fièvre.
radioimmunologique	qualifie une technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps basée sur l'utilisation d'un marqueur radioactif (RIA, RIPA).

RAI	recherche d'agglutinines irrégulières, destinée à prévenir des accidents immunologiques (incompatibilité des groupes sanguins). Particulièrement nécessaire chez les personnes déjà transfusées et les femmes ayant eu des enfants, qui sont susceptibles de s'être immunisées.
rétrovirus	type particulier de virus
RIA	Radio Immuno Assay : technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps basée sur l'utilisation d'un marqueur radioactif.
RIPA	Radio Immuno Precipitation Assay : technique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps basée sur l'utilisation d'un marqueur radioactif.
sarcome de Kaposi	maladie tumorale de la peau relativement rare, qui constitue l'une des principales affections opportunistes du SIDA.
sensibilité	capacité d'un test à identifier tous les porteurs d'un marqueur biologique donné (anticorps, antigène, enzyme, etc.) et plus généralement d'une caractéristique donnée au sein d'un échantillon.
séroconversion	apparition de l'anticorps dans le sérum d'une personne infectée. L'anticorps est produit avec un certain délai après l'infection.
sérologique	relatif au sérum, c'est à dire issu d'un prélèvement sanguin.
séronégatif	personne chez qui un dépistage sérologique n'a pas mis en évidence un anticorps particulier (l'anticorps anti-LAV/HTLV-III) ; parfois noté LAV-.
séropositif	personne porteuse d'un anticorps mis en évidence par un dépistage sérologique. À partir de 1984, désigne les porteurs de l'anticorps anti-LAV/HTLV-III. Parfois noté LAV+.
sérums-test	réactifs dérivés du sang, destinés notamment à la détermination des groupes sanguins. Ils sont fabriqués à partir de prélèvement sur des donneurs dont le sang est particulièrement riche en anticorps dirigés contre un groupe sanguin donné.
SGOT	voir Asat.
SGPT	voir Alat.
spécificité	capacité d'un test à n'identifier que les porteurs d'un marqueur biologique donné (anticorps, antigène, enzyme, etc.) et plus généralement d'une caractéristique donnée au sein d'un échantillon.
stimulations antigéniques	contacts fréquents et répétés avec des antigènes, contenus notamment dans les produits anti-hémophiliques.
symptomatique	se dit d'une personne présentant des symptômes cliniques d'une maladie.
symptôme	manifestation visible d'un trouble fonctionnel ou lésionnel qui permet d'établir un diagnostic. La fièvre est un symptôme d'une infection.
T4 (cellules, lymphocytes)	lymphocytes T qui jouent un rôle central dans la défense de l'organisme, en provoquant à la fois la production d'anticorps par les lymphocytes B et l'attaque directe des antigènes par les lymphocytes T8 et des cellules « tueuses ».
T4/T8 (ratio)	ratio entre deux les deux principaux types de lymphocytes. Les T4 jouant un rôle essentiel dans le système immunitaire, une dégradation de ce ratio, normalement de l'ordre de 1,5, est le signe d'une immunodépression.
T8 (cellules, lymphocytes)	lymphocytes T qui peuvent détruire des cellules infectées par l'antigène.
traitement à domicile	démarche thérapeutique de l'hémophilie autorisée par l'apparition, à la fin des années 1960, des cryocongelés, et facilitée, dans les années 1970, par l'apparition des concentrés. Elle nécessite une formation de

	l'hémophile et de son entourage familial.
traitement de Bonn	protocole thérapeutique de l'hémophile à anticoagulants circulants mis au point au centre de traitement de l'hémophilie de Bonn, qui consiste à traiter le patient avec de très fortes doses de concentrés, de façon à saturer les anticorps.
traitement préventif	démarche thérapeutique de l'hémophilie qui consiste à utiliser des produits anti-hémophiliques dès les premiers signes perçus par l'hémophile d'un risque d'hémorragie (appelé aussi traitement au moindre doute). La disponibilité des produits utilisables à domicile, et notamment des concentrés, facilite cette démarche.
traitement prophylactique	démarche thérapeutique de l'hémophilie qui consiste en l'injection systématique de concentrés en l'absence même de toute menace d'hémorragie. Permettant de prévenir les hémorragies, elle prémunit le patient contre toute séquelle articulaire.
transaminase	enzyme dont le taux s'élève fortement en cas d'hépatite (voir ALT)
unitaire	qualifie un dérivé sanguin issu d'un seul prélèvement (sur un seul donneur). Les produits unitaires ne sont pas facilement standardisables, car la concentration du dérivé en éléments utiles (facteur VIII, plaquettes, etc.) varie suivant le donneur.
VHA	virus de l'hépatite A (hépatite infectieuse), découvert en 1973. Il est transmissible par voie fécale-orale, répandu dans les milieux et les collectivités où l'hygiène est défaillante.
VHB	virus découvert en 1965 dont le rôle déclencheur de l'hépatite B a été mis en évidence à la fin des années 1960. Il est transmissible par le sang, le sperme et par les contacts étroits avec le porteur. Il est particulièrement répandu chez les homosexuels, les toxicomanes et dans les collectivités où l'hygiène est défectueuse.
VHD	virus découvert en 1977 chez des malades atteints d'une hépatite B, appelé aussi virus delta. Le VHD accompagne le VHB, et coinfecte ou surinfecte les personnes infectées par le VHB.
vierge	qualifie un hémophile n'ayant encore suivi aucun traitement transfusionnel.
virémie	présence d'un virus dans le sang.
virus	Microorganisme infectieux rudimentaire, qui doit parasiter des cellules pour survivre et se reproduire. La taille très faible des virus rend impossible leur filtrage, qui en revanche arrête les bactéries.
Western Blot	technique immunoenzymatique de dépistage d'un antigène ou d'un anticorps. Le Western-blot est une technique plus sensible que l'Elisa.

BIBLIOGRAPHIE

Structuration des processus décisionnels dans l'organisation

Albert & Whetten (1985) — Organizational identity - in Cummings & Staw eds: Research in Organizational Behavior - JAI Press, 1985 - 7:263-295

Allaire & Firsirotu (1984) — Theories of organizational culture - Organization Studies 5-3:193-226

Allaire & Firsirotu (1985) — How to implement radical strategies in large organizations - Sloan Management Review 26:19-34

Allaire & Firsirotu (1988) — Un modèle multifactoriel pour l'étude des organisations - in Abravanel & al., eds: La culture organisationnelle: aspects théoriques, pratiques et méthodologiques - Quebec: Gaëtan Morin, 1988

Allard-Poesi (1995) — De schémas cognitifs individuels à un schéma cognitif collectif: vers une perspective socio-cognitive - Actes de la IVème Conférence de l'AIMS - AIMS II:238-261

Allen (1985) — Four phases for bringing out cultural change - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 332-250

Allison (1971) — Essence of decision: explaining the Cuban Missile Crisis - Little Brown & Co, 1971

Alvesson (1987) — Organization theory and technocratic consciousness - Berlin: de Gruyter, 1987

Amado (1988) — Cohésion organisationnelle et illusion collective - Revue Française de Gestion Eté 1988

Anastassopoulos & al. (1985) — Pour une nouvelle politique d'entreprise - PUF, coll. Gestion, 1985

Anderson (1983) — Marketing, Scientific Progress and Scientific Method - Journal of Marketing 47:18-31

Argyris & Schön (1978) — Organizational learning: a theory of action perspective - Addison Wesley, 1978

Argyris (1984) — How learning and reasoning processes affect organizational change - in Goodman & al., eds: Change in organizations - Jossey Bass, 1984 - 47-15

Barnard (1938) — The functions of executives - Harvard University Press, 1938

Bartunek & Moch (1987) — First-Order, Second-Order and Third-Order Change and Organization Development Interventions: A Cognitive Approach - Journal of Applied Behavioral Science 23-4:483

Bartunek (1984) — Changing Interpretative Schemes and Organizational Restructuring: The Example of a Religious Order - Administrative Science Quarterly 29:355-372

Benson (1977) — Organizations: a dialectical view - Administrative Science Quarterly 22:1-22

Bernoux (1985) — La sociologie des organisations - Seuil, coll. Points, 1985

Beyer (1981) — Ideologies, values, and decision making in organizations - in Nystrom & Starbuck eds: Handbook of Organizational Design - Oxford: Oxford University Press, 1981 - 2:166-202

Birnbaum (1979) — La fin du politique - Seuil, coll. Sociologie politique, 1979

Boje & al. (1982) — Myth making: a qualitative step in OD interventions - Journal of Applied Behavioral Science 18-1:17-28

Boudon (1985)	La place du désordre - PUF, coll. Sociologies, 1985
Boudon (1986)	L'idéologie, ou l'origine des idées reçues - Fayard, 1986
Boudon (1990)	L'art de se persuader des idées douteuses, fragiles ou fausses - Fayard, 1990
Boudon (1992)	Traité de sociolgie - PUF, 1992
Bourdieu (1976)	Le champ scientifique - Actes de la Recherche en Sciences Sociales 2:89-104
Broad & Wade (1987)	La souris truquée: enquête sur la fraude scientifique - Seuil, coll. Science ouverte, 1987
Brown (1978)	Bureaucracy as Praxis: Toward a Political Phenomenology of Formal Organizations - Administrative Science Quarterly 23:365-382
Brunsson (1985)	The irrational organization: irrationality as a basis for organizational action and change - J. Wiley & Sons, 1985
Chalmers (1987)	Qu'est-ce que la science? - La Découverte, coll. Sciences et société, 1987
Child (1972)	Organizational structure, environment and performance: the role of strategic choice - Sociology 6-1
Cohen & al. (1972)	A Garbage Can model of organizational choice - Administrative Science Quarterly 17:1-25
Cohen & March (1991)	Editor's introduction - Organization Science 2-1.
Coulon (1987)	L'ethnométhodologie - PUF, coll. QSJ, 1987
Crozier & Friedberg (1977)	L'acteur et le système - Le Seuil, 1977
Crozier & Friedberg (1977)	Qui commande qui? - Le Point 267 (31 octobre 1977)
Crozier & Friedberg (1981)	L'acteur et le système - Seuil, coll. Points, 1981
Crozier (1960)	Préface, in March & Simon: Les organisations (trad), Bordas, 1960
Crozier (1964)	Le phénomène bureaucratique - Seuil, 1964
Cyert & March (1963)	Processus de décision dans l'entreprise - Dunod, 1970
Dandridge (1985)	The life-stage of a symbol: when symbols work and when the can't - in Frost & al.: Organizational Culture - Sage, 1985 - 141-153
Davis (1985)	Managing culture at the bottom - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 148-162
Def international (1990a)	16 moyens par lesquels les cadres évitent de prendre une décision - DEF International, 1990
Def international (1990b)	30 façons d'enterrer une idée - DEF International, 1990
Dent (1990)	Strategy, Organiszations and Control: some possibilities for accounting research - Accounting, Organizations and Society 15-1/2:3-25
Dermer (1990)	The Strategic Agenda: accounting for issues and support - Accounting, Organizations and Society 15-1/2:67-76
Duncan & Weiss (1979)	Organizational Learning: implications for organizational design - in Staw ed.: Research in organizational behavior - JAI Press, 1979 1:75-23
Dutton (1986)	The processing of crisis and non-crisis strategic issues - Journal of Management Studies 23-5:501-517
Eisenhardt & Zbaracki (1992)	Strategic decision making - Strategic Management Journal 13:17-37
Feyerabend (1979)	Contre la méthode: esquisse d'une théorie anarchiste de la connaissance - Seuil, coll. Points, 1979
Friedberg (1993)	Le pouvoir et la règle: dynamique de l'action organisée - Le Seuil, 1993

Friedmann (1946)	Problèmes humains du machinisme industriel - Gallimard, 1946
Giddens (1987)	La constitution de la société - PUF, coll. Sociologies, 1987
Goffman (1968)	Asiles - Minuit, 1968
Goldner & al. (1977)	The production of cynicall knowledge in organizations - American Sociological Review 42-4:539-551
Goodman & al. (1984)	Change in organizations - Jossey Bass, 1984
Gouldner (1954)	Patterns of Industrial Bureaucracy - Free Press, 1954
Hall (1984)	The natural logic of management policy making: its implications for the survival of an organization - Management Science 30-8:905-927
Harshbarger (1973)	The individual and the social order: notes on the management of heresy and deviance in complex organizations - Human Relations 26-2:251-269
Hatchuel (1994)	Connaissance et pouvoir - in Pave ed.: L'analyse stratégique (Colloque de Cerisy) - Seuil, 1994
Hedberg & al. (1976)	Camping on seesaws: prescriptions for a self designing organization - Administrative Science Quarterly 21:41-65
Hedberg (1981)	How organizations learn and unlearn - in Nystrom & Starbuck eds: Handbook of Organizational Design - Oxford: Oxford University Press, 1981 - 1:3-27
Hermann (1963)	Some consequences of crisis which limit the viability of organizations - Administrative Science Quarterly 8:61-82
Hirschman (1970)	Exit, Voice and Loyalty - Harvard University Press, 1970
Hoccquard (1989)	Le modèle du chantier - Annales des Mines: Gérer & Comprendre Déc 89:73-82
Imershein (1977)	Organizational change as a paradigm shift - Sociological Quarterly 18:33-43
Isambert (1985)	Un "programme fort" en sociologie de la science? - Revue Française de Sociologie 26:485-508
Jardim (1970)	The first Henry Ford - MIT Press, 1970
Jelinek & Wintersheld (1987)	Implementing Strategic Management: Towards a Practical Theory of Strategy - Paper presented to the 7th Strategic Management Society Conference - Boston, 14-17 oct. 1987
Johnson (1987)	Strategic change and the management process - Basil Blackwell, 1987
Johnson (1988)	Rethinking incrementalism - Strategic Management Journal 9:75-91
Kets De Vries & Miller (1985)	L'entreprise névrosée - Mc Graw Hill, 1985
Kiesler & Sproull (1982)	Managerial Response to Changing Environment: Perspectives on Problem Sensing from Social Science - Administrative Science Quarterly 27:548-570
Kilmann & al. (1985)	Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985
Kilmann & al. (1988)	Corporate transformation: revitalizing organizations for a competitive world - Jossey Bass, 1988
Kilmann (1985)	Five steps for closing culture gaps - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 351-369
Kuhn (1974)	Second thoughts on paradigms - in SUPPE ed.: The structure of scientific theories - Urbana: Univ. of Illinois Press, 1974 - 459:482
Kuhn (1983)	La structure des révolutions scientifiques - Flammarion, 1983
Kuhn (1990)	Objectivité, jugement de valeur et choix d'une théorie - in KUHN: La tension essentielle - Gallimard, 1990
Labounoux (1988)	Socialité organisationnelle - in Collectif Paris IX: Organisation et management en question(s) - L'Harmattan, coll. Logiques sociales, 1988

Lakatos (1974)	Falsification and the methodology of research programs - in Lakatos & Musgrave eds: Criticism and the growth of knowledge - Cambridge University Press, 1974 - 91-196
Larçon & Reitter (1979)	Structures de pouvoir et identité de l'entreprise - Nathan, 1979
Laroche & Nioche (1994)	L'approche cognitive de la stratégie d'entreprise - Revue Française de Gestion, 102:64-74
Latour & Woolgar (1988)	La vie de laboratoire; la production des faits scientifiques - La Découverte, coll. Sciences et société, 1988
Lautman (1994)	L'analyse stratégique et l'individualisme méthodologique - in Pave ed.: L'analyse stratégique (Colloque de Cerisy) - Seuil, 1994
Leca & Jobert (1980)	Le dépérissement de l'État - Revue Française de Science Politique, 30-6: 1125-1170
Lindblom (1959)	The science of muddling through - Public Administration Review 19:79-88
Lorsch (1985)	Strategic myopia: culture as an invisible barrier to change - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 84-102
Louis (1980)	Surprise and Sense Making: What Newcomers Experience in Entering Unfamiliar Organizational Settings - Administrative Science Quarterly 25:226-251
Louis (1985a)	Sourcing workplace cultures: why, when and how - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 126-136
Louis (1985b)	An investigator's guide to workplace culture - in FROST & al.: Organizational Culture - Sage, 1985 - 73-93
Lyles & Schwenk (1987)	Top Management Frame of Reference and the Development of Organizational Schemata - Paper presented to the 7th Strategic Management Society Conference - Boston, 14-17 oct. 1987
Lyles & Thomas (1988)	Strategic problem formulation: biases and assumptions embedded in alternative decision making models - Journal of Management Studies 25-2:131-145
March & Olsen (1976)	Ambiguity and Choice in Organizations - Universitetsforlaget, 1976
March & Simon (1958)	Les organisations - Dunod, 1979
March (1982)	Theories of choice and making decisions - Society 20-1:29-39
March (1988)	Decisions in Organizations - Basic Blackwell, 1988
Martin & al. (1985)	Founders and the elusiveness of a cultural legacy - in Frost & al.: Organizational Culture - Sage, 1985 - 99-124
Martin & Meyerson (1988)	Organizational cultures and the denial, channeling and acknowledgment of ambiguity - in Pondy & al. eds: Managing ambiguity and change - John Wiley & Sons, 1988 - 93-125
Martin & Siehl (1983)	Organizational cultures and counter-culture: an uneasy symbiosis - Organizational Dynamics 52-64
Martin (1985)	Managing specialized corporate culture - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 148-162
Masterman (1970)	The nature of paradigm - in Lakatos & Musgrave eds: Criticism and the growth of knowledge - Cambridge University Press, 1970
Merton (1936)	The unanticipated consequences of purposive social action - America Sociological Reviex, 1:894-904
Meyer & Rowan (1977)	Institutionalized organizations: formal structure as myth and ceremony - American Journal of Sociology 83-2:340-363
Meyerson & Martin (1987)	Cultural change: an integration of three different views - Journal of Management Studies 24-6:621-647
Midler (1986)	Logique de la mode managériale - Annales des Mines: Gérer & Comprendre - 06/88:74-85

Milburn & al. (1983)	Organizational Crisis: Definition and Conceptualization, Strategies and Responses - Human Relations 36-12:1141-1179
Miles & Huberman, 1984	Miles MB, Huberman AM. Qualitative data analysis: a sourcebook of new Methods. Newbury Park, CA: Sage Publications, 1984
Miles & Snow (1978)	Organizational Strategy, Structure and Process - McGraw Hill, 1978
Miller & Friesen (1980)	Momentum and Revolution in Organizational Adaptation - Academy of Management Journal 23:591-614
Miller (1981)	Toward a new contingency approach: the search for organizational gestalts - Journal of Management Studies 18-1:1-26
Miller (1982)	Evolution and revolution: a quantum view of structural change in organizations - Journal of Management Studies 19-2:131-151
Mintzberg & al. (1976)	The structure of unstructured decision processes - Administrative Science Quarterly 21:246-275
Mintzberg (1979)	Structure et dynamique des organisations - Editions d'Organisation, 1982
Moscarola (1980)	Les tendances actuelles des travaux sur les processus de décision dans les organisations - Enseignement et gestion 15:7-18
Moullet (1992)	Le management clandestin - InteÉditions, 1992
Mounoud & al. (1995)	Faut-il abandonner les cartes cognitives pour redécouvrir les représentations sociales? Actes de la IVème Conférence de l'AIMS - AIMS, 1995
Musselin (1990)	Quelle stratégie de recherche pour les anarchies organisées? - Actes du séminaire Condor CRG/ESCP, II:152-168
Nemo (1983)	Le concept de cléricature - Ecole Polytechnique: Cahiers du CREA 2:1-43
Nord (1985)	Can organizational culture be managed? a synthesis - in FROST & al.: Organizational Culture - Sage, 1985 - 187-196
Normann (1971)	Organizational Innovativeness: product variation and reorientation - Administrative Science Quarterly 16:203-215
Olsen (1976)	Choice in an Organized Anarchy - in March & Olsen: Ambiguity and Choice in Organizations - Bergen: Universitetsforlaget, 1976
Ouchi (1980)	Markets, bureaucracies and clans - Administrative Science Quarterly 25:129-141
Padioleau (1986)	L'ordre social: principes d'analyse sociologique - L'Harmattan, coll. Logiques sociales, 1986
Padioleau (1989)	Note critique - Sociologie du Travail 4/89:513-518
Pages & al. (1984)	L'emprise de l'organisation - PUF, coll. Economie en liberté, 1984
Pages (1965)	L'élasticité d'une organisation en crise de direction - Sociologie du Travail 6/65:364-382
Parsons (1956)	Suggestions for a Sociological Approach to the Theory of Organizations - Administrative Science Quarterly 1:63-85
Pave Ed. (1994)	L'analyse stratégique (Colloque de Cerisy) - Seuil, 1994
Perrow (1983)	La théorie des organisations dans une société d'organisations - in SEGUIN-Bernard & Chanlat: L'analyse des organisations: anthologie sociologique - Quebec: Prefontaines Inc, 1983
Peter & Olson (1983)	Is Science Marketing? - Journal of Marketing 47:111-125
Peters & Waterman (1983)	Le prix de l'excellence - InterEditions, 1983
Pettigrew (1973)	The poliitics of organizational decision making - Travistock, 1973
Pettigrew (1987)	Context and action in the transformation of the firm - Journal of Management Studies 24-6:649-670
Pfeffer & Salancik (1978)	The external control of organizations: a resource dependance perspective - Harper & Row, 1978

Pfeffer (1981)	Management as symbolic action: the creation and maintenance of organizational paradigms - in Cummings & Staw eds: Research in Organizational Behavior - Greenwich: JAI Press, 1981 - 3:1-52
Pinder & Bourgeois (1982)	Controlling tropes in administrative science - Administrative Science Quarterly 27:641-652
Porter & Lawler (1968)	Managerial attitudes and performance - Homewood, Ill.: Irwin, 1968
Quinn (1978)	Strategic Change: "Logical Incrementalism" - Sloan Management Review Fall 1978:7-21
Quinn (1980)	Strategies for change: logical incrementalism - Irwin, 1980
Raynaud (1987)	Max Weber et les dilemmes de la raison moderne - PUF, coll. Recherches politiques, 1987
Reitter & Ramanantsoa (1985)	Pouvoir et politique: au delà de la culture d'entreprise - Mc Graw Hill, 1985
Reitter (1990)	Culture et identité - in Encyclopédie de la gestion - Economica, 1990 - 1:735-745
Reitter (1991)	Cultures d'enteprise - Vuibert, coll. Gestion, 1991
Riley (1983)	A structurationist account of political culture - Administrative Science Quarterly 28:414-437
Rusbult & al. (1982)	Exit, Voice, Loyalty and Neglect: Responses to dissatisfaction in romantic involvments - Journal of Personality and Social Psychology 43-6:1230-1242
Sathe (1985)	How to decipher and change organizational culture - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 230-261
Schein (1985)	Organizational Culture and Leadership - Jossey Bass, 1985
Schein (1985b)	How culture forms, develops and changes - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 -16-43
Schelling (1980)	La tyrannie des petites décisions - PUF, coll. Sociologie, 1980
Schoemaker (1993)	Strategic decisions in organizations: rational and behavioural views - Journal of Management Studies 30-1:108-129
Schwenk (1984)	Cognitive simplification processes in strategic decision making - Strategic Management Journal 5:111-128
Schwenk (1988)	The cognitive perspective on strategic decision making - Journal of Management Studies 25-1:41
Schwenk (1989)	Linking cognitive, organizational and political factors in explaining strategic change - Journal of Management Studies 26-2:177-187
Scneider & Angelmar (1993)	Cognition in organizational analysis: who's minding the store? - Organization Studies, 14-3:347-374
Selznick (1949)	TVA and the Grass Roots - University of California Press, 1949
Selznick (1954)	Leadership in Administration - Row & Peterson, 1957
Sheldon (1981)	Orgnizational paradigms: a theory of organizational change - Organizational Dynamics 8-3:61-71
Shrivastava & Mitroff (1983)	Frames of reference managers use: a study of applied sociology of knowledge - in Lamb ed.: Advances in Strategic Management - JAI Press, 1983 - 1:161-182
Simon (1945)	Administration et processus de décision - Economica, coll. Gestion, 1983
Smart & Vertinsky (1977)	Design for Crisis Decision units - Administrative Science Quarterly 22:640
Smircich & Calàs (1987)	Organizational culture: a critical assessment - in Jablin & al. eds: Handbook of organizational communication - Sage, 1987 - 228:263
Smircich (1983)	Concepts of Culture and Organizational Analysis - Administrative Science Quarterly 28:339-358

Sproull (1981)	Beliefs in organizations - in Nystrom & Starbuck eds: Handbook of Organizational Design - Oxford: Oxford University Press, 1981 - 2:203-224
Starbuck & al. (1978)	Responding to crisis - Journal of Business Administration 9-2:111-137
Starbuck (1982)	Congealing Oil: inventing ideologies to justify acting ideologies out - Journal of Management Studies 19-1:3-27
Starbuck (1983)	Organizations as action generators - American Sociological Review 48-1:91-102
Staw & Ross (1987)	Behavior in escalation situations: antecedents, prototypes and solutions - in CUMMINGS & STAW eds: Research in organizational behavior - JAI Press, 1987 - 9:39-78
Staw (1980)	Rationality and justification in organizational life - in Staw & Cummings eds: Research in Organizational Behavior - JAI Press, 1980 - 2:45-80
Steinbrunner (1974)	The Cybernetic Theory of Decision - Princeton University Press, 1974
Strategor (1988)	Stratégie, structure, décision, identité: politique générale d'entreprise - InterEditions, 1988
Strategor (1993)	Stratégie, structure, décision, identité: politique générale d'entreprise - InterEditions, 1993
Thompson (1967)	Organizations in action - Mc Graw Hill, 1967
Trice & Beyer (1985)	Using six organizational rites to change culture - in Kilmann & al.: Gaining control of the corporate culture - Jossey Bass, 1985 - 370-399
Tushman & Romanelli (1985)	Organizational evolution: a metamorphosis model of convergence and reorientation - in Cummings & Staw eds: Research in Orga-nizational Behavior - JAI Press, 1985 - 7:171-222
Van Maanen & Barley (1985)	Cultural organizations: fragments of a theory - in Frost & al.: Organizational Culture - Sage, 1985 - 31-53
Van Maanen & Schein (1979)	Toward a theory of organizational socialization - in Cummings & Staws eds: Research in Organizational Behavior - Greenwich: JAI Press, 1979 - 1:209-264
Walton (1985)	From control to commitment in the workplace - Harvard Business Review, March 1985:77-84
Watzlawik & al. (1981)	Changements: paradoxes et psychothérapies - Seuil, coll. Points, 1981
Weber (1965)	Essais sur la théorie de la science (trad. partielle) - Plon, 1965
Weber (1971)	Economie et société (trad. partielle) - Plon, 1971
Weick (1979)	The social psychology of organizing - Random House, 1979
Yin, 2000	Yin RK. Case study research : design and methods, Thousand Oaks, Sage, 2000
Zald & Berger (1978)	Social movements in organizations: Coup d'Etat, Insurgency and mass movements - American Journal of Sociology 83-4:823-861

Les affaires du sang contaminé (1991 – 2000)

Allain, 1993	Allain JP. Le sida des hémophiles : mon témoignage, Paris, Frison-Roche, 1993
Bastin & al., 1993	Bastin N, Cresson G. et Tyberghein J: Approche sociologique de la demande en réparation du préjudice thérapeutique: le cas du sida, Lille, Clersé-Ifresi, 1993
Beaud, 1999	Beaud O. Le sang contaminé, Paris, PUF, 1999
Bettati, 1993	Bettati C. Responsables et coupables, Paris, Seuil, 1993
Calvez, 1993	Calvez M. Les accusations sociales et les risques du SIDA : à props de l'adoption de produits antihémophiliques concentrés. Sciences sociales et santé. 1993;11(3-4):83-97
Carricaburu, 1993	Carricaburu D. L'Association française des hémophiles face au danger de

la contamination par le virus du sida : stratégie de normalisation de la maladie et définition collective du risque. Sciences sociales et santé. 1993;11(3-4):55-81

Carricaburu, 1999 — Carricaburu D. Innovation thérapeutique et acceptabilité du risque iatrogène : l'introduction des produits antihémophilques concentrés dans les années 70. Sciences sociales et santé. 1999;17(4):75-83-97

Carricaburu, 2000 — Carricaburu D. L'hémophilie au risque de la médecine, Paris, Anthropos, 2000

Casteret, 1992 — Casteret AM. L'affaire du sang, Paris, La Découverte, 1992

Casteret, 1999 — Caseteret AM. Lettre ouverte aux esprits faux. L'Express, 18 février 1999.

Champagne & Marchetti, 1994 — Champagne P, Marchetti D. L'information médicale sous contrainte : à propos de l'affaire du sang contaminé. Actes de la recherche en science sociales. 1994 ;101-102 :40-62

CICJR, 1998 — Commission d'instruction de la Cour de justice de la République : Arrêt portant renvoi, 17 juillet 1998

Dab, 1993 — Dab W. La décision en santé publique, Rennes, ENSP, 1993

Favre, 1992 (coll.) — Favre P. ed. Sida et politique : les premiers affrontements (1981-1987), Paris, L'Harmattan, 1992

Feldman & Bayer, 1999 — Feldman EA, Bayer R. (eds) Blood Feuds : AIDS, blood and the politics of medical disaster, New York, Oxford University Press, 1999

Greilsamer, 1992 — Greilsamer L. Le procès du sang contaminé, Paris, Le Monde, 1992

Grémy, 2000a — Grémy F. Savoir, connaissance et communication en santé publique : évolution du savoir scientifique au moment de l'affaire du sang contaminé (I). Santé Publique 2000;12(1):91-108

Grémy, 2000b — Grémy F. Savoir, connaissance et communication en santé publique : évolution du savoir scientifique au moment de l'affaire du sang contaminé (II). Santé Publique 2000;12(2):229-244

Grémy, 2000c — Grémy F. Réflexions sur les causes systémiques des drames du sang contaminé : le système transfusionnel. Revue française des affaires sociales. 2000 (3-4)

Grmek, 1990 — Grmek M. Histoire du sida, Paris, Payot, 1990

Hagen, 1982 — Hagen PJ: Blood : Gift or merchandise, New York : Alan R Liss, 1982

Henry, 1992 — Henry EL. Du crime en général et de l'hémophilie en particulier. Paris, Le Pré aux Clercs, 1992

Hermitte, 1996 — Hermitte MA. Le sang et le droit : essai sur la transfusion sanguine, Paris, Seuil, 1996

Herzlich & Pierret, 1988 — Herzlich C, Pierret J. Une maladie dans l'espace public : le SIDA dans six quotidiens français. Annales ESC, 1988 (sept-oct);5:1109-1134

Huriet, 1992 — Huriet C. Rapport de la commission d'enquête sur le système transfusionnel français en vue de son éventuelle réforme. Sénat, 1992.

IGAS préparatoire, 1991 — Inspection générale des affaires sociales : Transfusion sanguine et sida : chronologie des faits et des décisions. Document préparatoire non publié, 1991

IGAS, 1991 — Inspection générale des affaires sociales : Transfusion sanguine et sida : chronologie des faits et des décisions pour ce qui concerne les hémophiles (91-080), septembre 1991

IGAS, 1991b — Inspection générale des affaires sociales : Rapport sur l'organisation de la transfusion sanguine et la tarification des produits sanguins labiles (91-134), novembre 1991

IGAS-IGSJ, 1992 — Inspection générale des affaires sociales & Inspection générale des services judiciaires : Rapport sur les collectes de sang en milieu pénitentiaire (92-119), novembre 1992

IGF, 1991 — Inspection générale des finances : Audit stratégique du fractionnement français (91-358), novembre 1991

IoM, 1995 — Institute of Medicine Committee to Study Hiv Transmission Through Blood and Blood Products: HIV and the Blood Supply: An Analysis of Crisis Decisionmaking. Washington: National Academy Press, 1995

Koch, 1992 — Koch E. Sang rouge, sang noir, Paris, Frison-Roche, 1992

Krever, 1997 — Krever H. Rapport final de la commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada. Santé Canada (ministère fédéral de la santé), 1997

Kriegel, 1999 — Kriegel B. Le sang, la justice et la politique, Paris, Plon, 1999

Le Déaut, 1993 — Le Déaut JY. Rapport de la commission d'enquête sur l'état des connaissances scientifiques et les actions menées à l'égard de la transmission du sida au cours des dix dernières années en France et à l'étranger. Assemblée nationale, 1993.

Manuel & Auquier, 1996 — Manuel C, Alquier P. Retour sur l'affaire du sang contaminé : chronologie scientifique et internationale. La Recherche, 1998 (juin) ;188 :22-31

Massenet, 1992 — Massenet M. La transmission administrative du sida, Paris, Albin Michel, 1992

Morelle, 1996 — Morelle A. La défaite de la santé publique, Paris, Flammarion, 1996

Morelle,1993 — Morelle A. L'institution médicale en question : retour sur l'affaire du sang contaminé. Esprit. 1993 (oct.) :5-51.

Morin, 1992 — Morin E. Cherchez l'irresponsable. Le Monde, 8-9 novembre 1992

OBJ, 1999 — Tribunal de grande instance de Paris, Cabinet de Mme Bertella-Geffroy : Ordonnance de transmission du dossier et des pièces à conviction, 20 mai 1999

Olivennes, 1992 — Olivennes D. L'affaire du sang contaminé : analyse d'un scandale. Notes de la Fondation Saint-Simon, n°43, avril 1992.

Paugam, 1992 — Paugam S. Un sang impur : l'affaire des hémophiles contaminés. Paris : Lattès, 1992

Reitman, 1996 — Reitman J. Bad blood: crisis in the American Red Cross, New York, Pinnacle, 1996

Riedmatten & Roberto, 1992 — Riedmatten MA, Roberto J. L'affaire du sang contaminé, Paris, Ed. du Rocher, 1992

Roux, 1995 — Roux J. Sang contaminé : priorités de l'État et décisions politiques, Montpellier, Espaces, 1995

Setbon, 1993a — Setbon M. Pouvoirs contre sida, Paris, Seuil, 1993

Setbon, 1993b — Setbon M. Quand punir n'explique rien. Le Monde, 6 mai 1993

Seytre, 1993 — Seytre B. Sida : les secrets d'une polémique, Paris, PUF, 1993

Soulier, 1992 — Soulier JP. Transfusion et sida : le droit à la vérité, Paris, Frison-Roche, 1992

Starr, 1999 — Starr K. Blood : an epic history od medicine and commerce, New York, Knopf, 1999

Strazzula, 1993 — Strazzula J. Le sida : 1981-1985, Paris, La Documentation française, 1993

Publications scientifiques ou relatives au système transfusionnel français (1950-1985)

Aach & al., 1974 — Aach RD, Alter HJ, Hollinger FB, et al. Risk of transfusing blood containing antibody to hepatitis-B surface antigen. Lancet 1974;2(7874):190-3

Aach & al., 1978 — Aach RD & al.: Transfusion Transmitted Viruses: Interim analysis of hepatitis among transfused and non-transfused patients. in Vyas, Cohen & Schmid (1978) 383-396

Aach, 1981 — Aach RD. Post transfusion hepatitis and serum ALT in blood donors. N Engl J Med. 1981;305(7):404-4.

Aach & al., 1981 — Aach RD, Szmuness W, Mosley JW, et al. Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A,non-B hepatitis in recipients: the transfusion-transmitted viruses study. N Engl J Med 1981;304(17):989-94.

Aach & Kahn, 1981 — Aach RD, Kahn RA. Post-transfusion hepatitis: current perspectives. Ann Intern Med 1980;92(4):539-46.

Aach & al., 1981b — Aach RD, Alter HJ, Barker LF, Bird GWG, Couroucé AM, Goldfield M,

Papaevangelou GJ, Reesink HW, Reinicke V, Seeff LB, Trepo C, Wrobel DM. International Forum: Should donors with a history of jaundice still be rejected? Vox Sang 1981;41:110-127

Aach & al., 1983 — Aach RD, Bayer WL, Gerety RJ, Holland PV, McClelland DBL, Mitchell R., Müller R, Reesink HW, Chataing B, Ducos J, Smilovici W, Trepo C. International Forum: Based on your analysis of the benefits and costs of routine donor screening fort ALT-GPT to reduce the incidence of post-transfusion hepatitis in your blood services region, what action would you recommend on this matter? Vox Sang 1983;44:48-64.

Ala & al., 1985 — Ala FA, Contreras M, Fraser ID et al. HTLV-III antibody screening of blood banks donors. Lancet March 2, 1985;524

Aledort & al., 1981 — Aledort LM, Levine PH, Hilgartner M, Blatt P, Spero J, Goldberg JD, Popper H, Bianchi L, Desmet V, Scheuer P, Berk PD. A study of liver biopsy among hemophiliacs. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1981 58(5) Suppl 1:211

Aledort, 1984a — Aledort LM. Side effects of substitution therapy. Scand J Haematol Suppl 1984;40:331-3.

Aledort, 1984b — Aledort LM. AIDS and hemophilia: implications for therapy (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

Aledort & al., 1985 — Aledort LM, Levine PH, Hilgartner M, et al. A study of liver biopsies and liver disease among hemophiliacs. Blood 1985;66(2):367-72.

Allain, 1984 — Allain JP. [AIDS, related syndromes and hemophilia: the situation in France and studies in progress]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):459-61.

Allain, 1985 — Allain JP. [Acquired immune deficiency syndrome. Recommendations of a group of French physicians and hemophilia specialists. Pont a Mousson, June 1, 1985]. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(5):347-8.

Allain & al., 1984 — Allain JP, Duermeijer W, Hellings JA, Gazengel C, Laurian Y, Verroust F. Non-A, non-B hepatitis in hemophilic patients with inhibitor treated with activated prothrombin complex concentrates: lack of correlation with an antigen possibly related to non-A, non-B hepatitis. Vox Sang 1984;47(1):47-53.

Allain & al., 1985 — Allain JP, Masson PL, Dolkart RE. The case for heat-treated products. Lancet 1985;1(8432):814-5.

Allain coord., 1985 — Immunologic and virologic status of multitransfused patients: role of type and origin of blood products. By the AIDS-Hemophilia French Study Group. Blood 1985;66(4):896-901.

Allain coord., 1986 — Natural history of primary infection with LAV in multitransfused patients. By the AIDS-Hemophilia French Study Group. Blood 1986;68(1):89-94.

Allain & al., 1987 — Allain JP, Frommel D, Bosser C, Gazengel C, Larrieu MJ, Sultan Y. The role of HIV infectivity and composition of factor VIII concentrates on the immunity of haemophiliacs positive for HIV antibodies. Vox Sang 1987;53(1):37-43.

Allen & al., 1962 — Allen JG, Alto P, Sayman WA. Serum hepatitis from transfusions of blood: epidemiologic study. JAMA 1962;180:1079-1085

Alter, 1981 — Alter HJ. Posttransusion hepatitis: prologue, progress and prospects. in Keating & Silvergleid eds. Hepatitis: a technical workshop. AABB, 1981

Alter, 1984 — Alter HJ. Insights into the epidemiology and sequelae of posttransfusion hepatits. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;19

Alter & al., 1972 — Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Post transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. Ann Intern Med 1972;77(5):691-9.

Alter & al., 1977 — Alter HJ, Barker LF, Fiedler H, Gitnick GL, Greenwalt TJ, Prince AM, Reesink HW, Reinicke V, Seef LB , Zuckerman AJ. International Forum:

How frequent is Post-transfusion hepatitis after the introduction of 3rd generation donor screening for HBsAg? What is its probable nature? Vox Sang 1977;32:346-363

Alter & al., 1978 — Alter HJ, Purcell RH, Feinstone SM, Holland PV and Morrow AG: Non-A non-B Hepatitis: a review and interim report of an ongoing prospective study. in Vyas, Cohen & Schmid eds. Viral hepatitis : a contemporary assessment of etiology, epidemiology, pathogenesis, and prevention. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978;383-396

Alter & al., 1981 — Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Alling DW, Koziol DE. Donor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services. Jama 1981;246(6):630-4.

Alter & Holland, 1984 — Alter HJ, Holland PV. Indirect tests to detect the non-A, non-B hepatitis carrier state. Ann Intern Med 1984;101(6):859-61.

Amann & al., 1983 — Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, et al. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. Lancet 1983;1(8331):956-8.

Amouch, 1974 — Amouch PJ : Approvisionnement en plasma, in Actualités transfusionnelles, Paris, Masson, 1974, 799-803

Anderle & al., 1984 — Low pressure steam sterilization of blood products (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984.

Andreani & al., 1983 — Andreani T, Modigliani R, le Charpentier Y, et al. Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. Lancet 1983;1(8335):1187-91.

Andes & al., 1982 — Andes WA, deShazo RD, Nordberg JA. Asymptomatic hemophilacs have immunologic abnormalities like those seen in AIDS. Clinical Research 1982;30(5):849a.

Andes & al., 1983 — Andes WA, deShazo RD, Reed RJ et al. Hemophilic lymphadénopathie: hitologic, cytologic and chromosomal changes in patients with immune deficiency. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:108a

Arsene & al., 1983 — Arsene D, Verwaerde JC, Rideau A, Sassier JC, Valla A, Thomas M. [HBs antigen in the blood donors of Calvados. Epidemiologic study and surveillance of the patients]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1983;26(1):45-65.

Ashworth & al., 1977 — Ashworth JN, Bayer WL, Mosley JW. International Forum: American studies have established the fact that the blood of commercial donors carries a high risk of transmitting hepatitis, whereas blood from voluntary donors carries a low risk only. Has the screening of plasma for the absence of HbsAg affected this difference between the two donors groups to any significant degree? Vox Sang 1977;32:364-366

Aufeuvre & al., 1976 — Aufeuvre JP, Lexuan TC, Simonneau M, Terrier E, Jaulmes B. [Frequency of hepatitis after extra-corporeal circulation]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(3):449-59.

Auerswald & al., 1984 — Auerswald G, Heimberger N et al. New pasteurized factor IX concentrate: manufacturing, clinical efficacy and hepatitis safety (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

Aymard & al., 1984 — Aymard JP, Janot C, Briquel ME, et al. [Blood T lymphocyte populations in the hemophiliac]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):473-7.

Aymard & al., 1985 — Aymard JP, Janot C, Chermann JC, et al. [Prevalence of anti-LAV antibodies in hemophiliacs, correlation with the immunological state]. Rev Fr Transfus Immunohematol. Jun 1985;28(3):261-265.

Aymard JP, Janot C, Chermann JC, et al. Prevalence of antibodies to lymphadenopathy-AIDS virus in French haemophiliacs. Vox Sang 1985;49(2):161-3.

Bach, 1984	Bach JF. [AIDS, transfusion and hemophilia, still a mysterious relationship. Comments and hypotheses]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):455-8.
Bader, 1983	Bader T. Hepatitis B carriers in the prison population. N Engl J Med 1983;308(5):281.
Badin & al., 1966	Badin J, Delaville G, Bettevy D: [The thymol and glutamic-pyruvic transaminase test in blood donors of the Paris region with or without jaundice antecedents] Transfusion (Paris) 1966;9(3):215-24
Bang & al., 1959	Bang NU et al. Detection of hepatitis carriers bu serum glutamic oxalacetic transaminase activity. JAMA 1959;171:2303
Barbara & al., 1984	Barbara JA, Tedder RS, Briggs M. Anti-HBc testing alone not a reliable blood donor screen. Lancet 1984;1(8372):346.
Barker & al., 1980	Barker LF, Bove JR, Bütler R, Mannucci PM, Mercer JE, Soulier JP, Woods KR & Horoitz B, Zuckermann AJ. International Forum: What is the importance of the "small pool concept" in the preparation of fraction I et cryoprecipitates for the prevention of post-transfusion hepatitis? Vox Sang 1980;38:106-119
Barnes, 1984	Barnes H. British AIDS. Nature 1984;312(5995):583.
Barre-Sinoussi & al., 1983	Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220(4599):868-71.
Barre-Sinoussi & al., 1985a	Barre-Sinoussi F, Mathur-Wagh U, Rey F, et al. Isolation of lymphadenopathy-associated virus (LAV) and detection of LAV antibodies from US patients with AIDS. Jama 1985;253(12):1737-9.
Barre-Sinoussi & al., 1985b	Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, Girard M, Tron F, Chermann JC. Laboratory and serological studies argue against possible transmission of AIDS by hepatitis B vaccine. Lancet 1985;2(8449):274.
Barry & al., 1985	Barry & Mulley & Singer, Miller, Kleinman, Nitzkin & Merkens, Weiss & Goedert. Screening for HTLV-III antibodies: the relation between prevalence and positive predictive value and its social consequences. Jama 1985;253(23):3395-3398.
Bastin, 1977	Bastin N. L'organisation transfusionnelle française. Thèse de doctorat ès sciences de gestion. UST Lille, 1977.
Bastin & al., 1977s	Bastin N, Stievenard JM, Vichon M. Epilepsie et hémophilie: la lutte contre les effets de stigmatisation. Revue française de sociologie 1977;18(4):
Beardsley, 1983	Beardsley T. Whose blood can now be safe? Nature 1983;303(5913):102.
Benezech, 1965	Benezech F : À propos d'un cas navrant d'erreur de groupage, Transfusion, 7(3) :223-229
Berthier & Pommereuil, 1985	Berthier A, Pommereuil M. Hémphilie : SIDA et génie génétique à Rio. Gazette de la Transfusion, 35-36, décembre 1984-janvier 1985.
Besson & al., 1976	Besson F, Robert JF, Reviron J, Richard-Lenoble D, Gentilini M. A propos de deux observations de paludisme transfusionnel : essai de prévention associant un test d'immunofluorescence indirecte aux critères de sélection clinique. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(2):369-373.
Biberfeld & al., 1984	Biberfeld G, Blomback M, Egberg N, Lenkei R, Nilsson IM, Porwit-Ksiazek A. Alteration of T lymphocyte subpopulations in Swedish hemophiliacs. Scand J Haematol Suppl 1984;40:379-82.
Biermé & Caranove, 1983	Biermé R, Caranove C. Assemblée générale de l'AFH : notes et impressions. Gazette de la Transfusion, 31, septembre 1983.
Bird & al., 1985	Bird AG, Codd AA, Collins A. Haemophilia and AIDS. Lancet 1985;1(8421):162-3.
Bloom, 1984	Bloom AL. Acquired immunodeficiency syndrome and other possible immunological disorders in European haemophiliacs. Lancet 1984;1(8392):1452-5.

Bloom, 1985	Bloom AL. Haemophilia and AIDS. Lancet 1985;1(8424):336.
Bloom & al., 1985	Bloom AL, Forbes CD, Rizza CR. HTLV-III, haemophilia, and blood transfusion. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290(6485):1901-2.
Blumberg, 1981	Blumberg N. Post transfusion hepatitis and serum ALT in blood donors. N Engl J Med. 1981;305(7):403
Boiteux & al., 1985	Boiteux F, Vilmer E, Girot R, et al. Lymphadenopathy syndrome in two thalassemic patients after LAV contamination by blood transfusion. N Engl J Med 1985;312(10):648-9.
Bonnel, 1959	Bonnel PH : Comment se pose en France le problème de la contamination bactérienne du sang et des produits : résultats d'une enquête, Transfusion, 1959;2(4) :287-305
Bouchardeau & al., 1984	Bouchardeau F, Lenel ML, Couroucé AM. Anticorps anti-HTLV et anti-LAV (rétrovirus humains) dans une population de donneurs de sang et d'hémophiles. CNTS. Journée de coordination scientifique du 13 mars 1984, Abstract 12.
Boudart & al., 1977	Boudart D, Lucas JC, Guimbretiere J. [Screening for HB antigens in blood donors. Danger of using a mixture of sera]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1977;20(3):535-7.
Bouvet, 1984	Bouvet E. Mesures preventives. Concours médical 1984;106(9):801:808
Bove, 1978	Bove JR. Fibrinogen--is the benefit worth the risk? Transfusion 1978;18(2):129-36
Bove, 1984	Bove JR. Transfusion-associated AIDS--a cause for concern. N Engl J Med 1984;310(2):115-6.
Bove, 1985	Bove JR. The response to AIDS. Transfusion 1985;25(1):1-2.
Bove & al., 1985	Bove JR, Dodd RY, Miller WV, Sandler GS. International Forum: How should we handle the ethical questions regarding information to donors and patients and the practical implications regarding deferral of donors and the handling of donated blood in the event of introducing a screening test for HTLV-III as in order to prevent transmission of AIDS by blood transfusion? 1985;49:234-239
Brasseur & Bonneau, 1981	Brasseur P, Bonneau JC. [Transfusion-induced malaria: risks, prevention and cost (1 year's experience)]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1981;24(6):597-608.
Brettler & al., 1983	Brettler DB, Sullivan JL, Cheesman SH, Levine PH. Immunoregulatory defects and EBV virus in hemophilia. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:108a.
Britten & al., 1984	Britten AFH, Ala F, Carman F, Smit Sibinga C. Blood product support for the hemophilac (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984
Brochon, 1980	Brocon JC. La transfusion sanguine, un element du système de santé. Mémoire ENSP, Rennes : ENSP, 1980
Brun-Vezinet & Rouzioux, 1984a	Brun-Vezinet F, Rouzioux C. Presence of IgG antibodies to LAV in patients with AIDS. in Gottlieb & Groopman eds. AIDS: Proceedings of a Schering corp.-UCLA symposium. New York: Alan R Liss, 1984.
Brun-Vezinet & Rouzioux, 1984b	Brun-Vezinet F, Rouzioux C. [Viral etiologies of AIDS: facts and hypotheses]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):445-54.
Brun-Vezinet & al., 1984a	Brun-Vezinet F, D. Klatzmann, Rouzioux C. Principales hypothèses étiologiques du SIDA. Concours médical 1984 ;106(9) :785-794
Brun-Vezinet & al., 1984b	Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Barre-Sinoussi F, et al. Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. Lancet 1984;1(8389):1253-6.
Brun-Vezinet & al., 1984c	Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Montagnier L, et al. Prevalence of antibodies to lymphadenopathy-associated retrovirus in African patients with AIDS. Science 1984;226(4673):453-6.
Brunet, 1984	Brunet JB. [Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiological data

in France and throughout the world]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):437-43.

Brunet & Bouvet, 1984 — Brunet JB, Bouvet E. [Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic data in France and throughout the world]. Bull Acad Natl Med 1984;168(1-2):278-81.

Budiansky, 1984a — Budiansky S. AIDS control: problems of new blood test. Nature 1984;309(5964):106.

Budiansky, 1984b — Budiansky S. AIDS screening. Nature 1984;312(5995):583.

Budiansky, 1985 — Budiansky S. AIDS. Blood test trials inconclusive. Nature 1985;316(6024):96.

Carlson & al., 1985a — Carlson J, Hinrichs S, Levy M, et al. HTLV-III antibody screening of blood banks donors. Lancet March 2, 1985;523-524

Carlson & al., 1985b — Carlson JR, Hinrichs SH, Levy NB, Gardner MB, Holland P, Pedersen NC. Evaluation of commercial AIDS screening test kits. Lancet 1985;1(8442):1388.

Carlson & al., 1985c — Carlson JR, Bryant ML, Hinrichs SH, et al. AIDS serology testing in low- and high-risk groups. Jama 1985;253(23):3405-8.

Carnelli & al., 1983 — Carnelli V, Serafini I, Simoni L, Moroni GA, Giulotto P, Colombo M. [The prevention of liver disease in the hemophilic child]. Pediatr Med Chir 1983;5(3):41-7.

Carnelli & al., 1984a — Carnelli V, Giulotto P, Magnolfi C, et al. Haemophilia in children. Current immunologic status of a pediatric population. Scand J Haematol Suppl 1984;40:359-65.

Carnelli & al., 1984b — Carnelli V, Simoni L, Giulotto P et al. Immunologic follow-up in children with hemophila. (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

Carr & al., 1984 — Carr R, Veitch SE, Edmond E, et al. Abnormalities of circulating lymphocyte subsets in haemophiliacs in an AIDS-free population. Lancet 1984;1(8392):1431-4.

Cazal, 1972 — Cazal P : La géographie de l'antigène Australia chez les donneurs de sang de la France métropolitaine. Rev Fr Transfus 1972 15(4): 436-444.

CCE, 1972 — Comité central d'enquête sur le coût des services publics : L'organisation et le fonctionnement des services et organismes de transfusion sanguine, 1972.

CdE, 1980 — Comité européen de santé publique du Conseil de l'Europe. Préparation et utilisation des facteurs VIII et IX de coagulation aux fins de transfusion. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 1980

CdE, 1981 — Comité européen de santé publique du Conseil de l'Europe. Évaluation des risques de transmission des maladies infectieuses par le transfert international du sang, de ses composants et de ses dérivés. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 1981

CdE, 1982 — Conseil de l'Europe : Coopération dans le domaine du sang en Europe. Strasbourg, Conseil de l'Europe, 1982

Cederbaum & al., 1978 — Cederbaum AI, Levine PH, Blatt PM. Abnormal serum transaminas levels in patients with factor VIII deficiency. Proc. XV Congr ISBT (Paris) 1978;211

Cederbaum & al., 1982 — Cederbaum AI, Blatt PM, Levine PH. Abnormal serum transaminase levels in patients with hemophilia A. Arch Intern Med 1982;142(3):481-4.

Ceuppens & al., 1984 — Ceuppens JL, Vermylen J, Colaert J, et al. Immunological alterations in haemophiliacs treated with lyophilized Factor VIII cryoprecipitate from volunteer donors. Thromb Haemost 1984;51(2):207-11.

Chataing, 1985 — Chataing B. Problèmes actuels de prévention des hépatites virales post-transfusionnelles (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):133

Cheingsong-Popov & al, — Cheingsong-Popov R, Weiss RA, Dalgleish A, et al. Prevalence of anti-

1984	body to human T-lymphotropic virus type III in AIDS and AIDS-risk patients in Britain. Lancet 1984;2(8401):477-80.
Chermann & al., 1984	Chermann JC, Barre F, Montagnier L. [Retroviruses and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)]. Bull Acad Natl Med 1984;168(1-2):288-95.
Chermann & al., 1985	Chermann JC, Spire B, Barre-Sinoussi F, Dormont D, Montagnier L. Inactivation du LAV à l'aide d'agents chimiques ou physiques. Gazette de la Transfusion, 35-36, décembre 1984-janvier 1985.
Cherubin, 1972	Cherubin CE. Distribution of Australia antigen N Engl J Med. 1972 Feb 3;286(5):267.
Check, 1983	Check WA. Preventing AIDS transmission: should blood donors be screened? Jama 1983;249(5):567-70.
Chèvre & al., 1983	Chèvre JC, Trepo C, Vitviski L, Debeaux P, Monnet L, Chataing B. Anomalies sérologiques des donneurs de sang impliqués dans une hépatite post-transfusionnelle. Rev Fr Transfus Immunohematol 1983;26(1):87.
Chicot & Delaruelle, 1974	Chicot D, Delaruelle S. [Clinical, epidemiological and biochemical study of a population of blood donors carrying Australia antigen and hepatitis B]. Rev Fr Transfus 1974;17(1):75-85.
Chin, 1982	Chin J. The use of hepatitis B virus vaccine. N Engl J Med 1982;307(11):678-9.
Chippaux & al., 1985	Chippaux A. et al. Bilan du contrôle de certains produits sanguins labiles (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):119.
Clauvel & al., 1984	Clauvel JP, Brouet JC, Maisonneuve P, Perol Y, Sultan Y. [Lymphocyte subpopulations in hemophilic patients]. Presse Med 1984;13(1):19-22.
Clavel & al., 1985	Clavel F, Klatzmann D, Montagnier L. Deficient LAV1 neutralising capacity of sera from patients with AIDS or related syndromes. Lancet 1985;1(8433):879-80.
CNE, 1985	Comité national d'éthique. Avis n°6 concernant les problèmes éthiques posés par l'appréciation des risques du SIDA par la recherche d'anticorps spécifiques chez les donneurs de sang. 13 mai 1985.
Colombo & al., 1985	Colombo M, Mannucci PM, Carnelli V, Savidge GF, Gazengel C, Schimpf K. Transmission of non-A, non-B hepatitis by heat-treated factor VIII concentrate. Lancet 1985;2(8445):1-4.
Combrisson & al., 1966	Combrisson A, Vergoz D, Champcommunal A, Andre R. [Preparation of concentrated antihemophilic factor 8 for therapeutic use: the cryoprotein 8]. Transfusion (Paris) 1966;9(4):303-19.
Contreras & al., 1985	Contreras M, Hewitt PE, Barbara JA, Mochnaty PZ. Blood donors at high risk of transmitting the acquired immune deficiency syndrome. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290(6470):749-50.
Couroucé & al., 1980	Courouce AM, Cabau N, Dongocbach D, Guiard J. Follow up after open-heart surgery: post thoracotomy syndrome and hepatits. Proc. XVI Congr ISBT (Montreal) 1980; abstract 774
Couroucé & Benamon, 1972	Couroucé AM et Benamon D. L'antigène Australie en transfusion sanguine. Rev Prat 1972 22(9) :1441-1450
Couroucé & al., 1984	Courouce AM, Bouchardeau F, Schaffar L. [Frequency of anti-HBV, CMV, and HTLV antibodies in donors at risk]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):521-4.
Couroucé, 1985	Couroucé AM. Transmission par transfusion du virus associé aux lymphadénopathies (LAV). Gazette de la Transfusion, 37-38, mars-juin 1985
Couroucé & al., 1985	Couroucé AM, Barin F, Beaudelot J, Chermann JC, Chippaux A, Rouzioux C, Smilovici W et al. : Evaluation de 3 trousses immunoenzymatiques de dépistage des anticorps anti-LAV. Comparaison avec des tests de confirmation. Rev Fr Transfus Immunohematol 1985;28(4):325-344.
Courteaux, 1983	Courteaux F. La maladie des homosexuels n'existe plus. La recherche,

1983;14 :989

Courtois & al., 1976 — Courtois F, Farragi M, Richard-Lenoble D, Gentilini M. [Trial routine dections of malaria. Experimentation of 1,500 blood donors]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(2):357-61.

Cowart, 1981 — Cowart VS. Nationwide ALT testing to prevent non-A, non-B hepatitis still on hold. Jama 1981;246(24):2791-2.

Craske & al., 1975 — Craske J, Dilling N, Stern D. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. Lancet 1975;2(7927):221-3.

Crouzat-Reynes & al., 1982 — Crouzat-Reynes G, Perigois F, Lecureuil M. [Detection of the HBs antigen. Analysis of an interlaboratory of different methods of detection used in the blood banks of the central region]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1982;25(1):49-55.

Curran, 1985 — Curran JW. The epidemiology and prevention of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;103(5):657-62.

Curran & al., 1983 — Curran JW, Evatt BL, Lawrence DN. Acquired immune deficiency syndrome: the past as prologue. Ann Intern Med 1983;98(3):401-3.

Curran & al., 1984 — Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. N Engl J Med 1984;310(2):69-75.

Curran & Barker, 1984 — Curran JW, Barker LF. The acquired immunodeficiency syndrome associated with transfusions: the evolving perspective. Ann Intern Med 1984;100(2):298-300.

Daly & Scott, 1983 — Daly HM, Scott GL. Fatal AIDS in a haemophiliac in the UK. Lancet 1983;2(8360):1190.

Davis & al., 1983 — Davis KC, Horsburgh CR, Jr., Hasiba U, Schocket AL, Kirkpatrick CH. Acquired immunodeficiency syndrome in a patient with hemophilia. Ann Intern Med 1983;98(3):284-6.

Delpre & al.,1984 — Delpre G, Ilfeld D, Pitlik S, et al. AIDS after coronary bypass surgery. Lancet 1984;1(8368):103.

Deresinski & al., 1984 — Deresinski SC, Cooney DP, Auerbach DM, Ammann AD, Luft B, Goldman H. AIDS transmission via transfusion therapy. Lancet 1984;1(8368):102.

Deroff & al., 1982 — Deroff P, Reguer M, Simitzis AM, Boudon A, Saleun JP. [Identification of blood donors capable of transmitting P. falciparum. Use of homologous antigenic preparations ready for use]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1982;25(4):403-11.

Desforges, 1983 — Desforges JF. AIDS and preventive treatment in hemophilia. N Engl J Med 1983;308(2):94-5.

deShazo & al., 1983 — deShazo RD, Andes WA, Nordberg J, Newton J, Daul C, Bozelka B. An immunologic evaluation of hemophiliac patients and their wives. Relationships to the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1983;99(2):159-64.

Dodd & al., 1980 — Dodd RY, Bastiaans MJ, Nath N, Ellis FR, Barker LF. Hepatitis-associated with markers in the American Red Cross volunteer blood donor population. III. Influence of donor selection practice upon HBsAg prevalence. Vox Sang 1980;39(6):309-17.

Dolana & al., 1982 — Dolana G, Tse D, Thomas W, Kindgon HS. Hepatitis risk reduction in hemophilia: a heated factor VIII preparation. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1982;60(5) Suppl 1:210a.

Dolana & al., 1983 — Donala G, Hollinger FB, Thomas W Gyorkey F. Continued observations on the effect of a heating procedure on the inactivatin of non-A non-B hepatitis and hepatitis B viruses in clotting factor concentrate. 9th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1983;50(1):115

Dorner & al., 1984 — Dorner & al. Low pressure steem sterilization of blood products. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;155

Drouet & Amouch, 1974	Drouet J, Amouch PJ. Détection radioimmunologique en phase soluble de l'antigène Australie dans les pools de plasma. in Actualités transfusionnelles, Paris, Masson, 1974, 631-640
Duchesne, 1964	Duchesne G : Les solutions anti-coagulantes : problèmes de normalisation, Transfusion 7(1) :55-58
Ducos & al., 1959	Lefebvre C, Biermé R, Ruffié J, Ducos J. Le plasma en France. Transfusion, 1959;2(3):245-280
Ducos & al., 1965	Ducos J, Bierme R, Montalegre J, Marty Y, Ohayon E : Comment éviter les accidents de sang liés à l'injection de sang incompatible, Transfusion, 7(3):229-235
Ducos, 1981	Ducos J. in Coopération internationale et dérivés sanguins. Lyon : Mérieux, 1981 ; 127-138
Ducos, 1984	Ducos J, Kuhlein E, Calot M, Smilovici W, Escamilla R, Jover A. [Hepatitis B virus markers and lymphocyte populations in the asymptomatic multiple-drug addict]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):549-55.
Ducos, 1985	Ducos J. Introduction à l'étude des problèmes posés par la prévention de la transmission de maladies par l'injection de produits thérapeutiques d'origine humaine (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131
Durand & al., 1984	Evaluation of the risk of non-A non-B hepatitis infectivity in blood donors. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;119.
el Khoury & al., 1986	el Khoury AB, Muller A, Richard D. [Anti LAV/HTLV III antibodies in blood donors: preliminary results of pool screening of 5 samples]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1986;29(3):183-92.
Egli, 1981	Egli H. The situation of the haemophiliac: yesterday and today. Haemostasis 1981;10 Suppl 1:1-10.
Einarsson & al., 1981a	Einarsson M, Kaplan L, Nordenfelt E, Miller E. Removal of hepatitis B virus from a concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X by hydrophobic interaction chromatography. J Virol Methods 1981;3(4):213-28.
Einarsson & al., 1981b	Einarsson M, Kaplan L, Pertoft H. A two-step procedure for the purificaton of hepatitis B surface antigen (HBsAg). Vox Sang 1981;41(2):91-7.
Elliott & al., 1983	Elliott JL, Hoppes WL, Platt MS, Thomas JG, Patel IP, Gansar A. The acquired immunodeficiency syndrome and Mycobacterium avium-intracellulare bacteremia in a patient with hemophilia. Ann Intern Med 1983;98(3):290-3.
Enck & al, 1979	Enck RE, Betts RF, Brown MR, Miller G. Viral serology (hepatitis B virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) and abnormal liver function tests in transfused patients with hereditary hemorrhagic diseases. Transfusion 1979;19(1):32-8.
Essex & al., 1983	Essex M, McLane MF, Lee TH, et al. Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS. Science 1983;220(4599):859-62.
Evatt & al., 1983	Evatt BL, Stein SF, Francis DP, et al. Antibodies to human T cell leukaemia virus-associated membrane antigens in haemophiliacs: evidence for infection before 1980. Lancet 1983;2(8352):698-700.
Evatt & al., 1984	Evatt BL, Ramsey RB, Lawrence DN, Zyla LD, Curran JW. The acquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia. Ann Intern Med 1984;100(4):499-504.
Evatt & al., 1985	Evatt BL, Gomperts ED, McDougal JS, Ramsey RB. Coincidental appearance of LAV/HTLV-III antibodies in hemophiliacs and the onset of the AIDS epidemic. N Engl J Med 1985;312(8):483-6.
Evatt, 1985	Evatt BL. Statuts of AIDS and virus inactivation in concentrates (abstract). 10th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1985;54(1):

Eyquem & al., 1984 — Eyquem A, Noel L, Bosser C, Brochier G. [Immunological study of a hemophiliac treated according to the Bonn protocol for 2 1/2 years]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):487-91.

Eyster & al., 1982 — Eyster ME, Koch KL, Abt AB, Shankey TV. Cryptospordiosis in a hemphiliac with acquired immunodeficiency. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1982;60(5) Suppl 1:211a.

Eyster & al., 1984 — Eyster ME, Sarngdadharan MG, Goedert JJ, Weiss SH, Gallo RC, Blattner WA. Antibodies reactive with HTLV-III in the sera of hemophiliacs receiving factor VIII concentrates. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:95a

Eyster & al., 1985 — Eyster ME, Goedert JJ, Sarngadharan MG, Weiss SH, Gallo RC, Blattner WA. Development and early natural history of HTLV-III antibodies in persons with hemophilia. Jama 1985;253(15):2219-23.

Faria & al., 1972 — Faria R, Fiumara NJ. Hepatitis B associated with Konyne. N Engl J Med 1972;287(7):358-9.

Falkenrodt & al., 1984 — Falkenrodt A, Schwartz G, North ML, et al. [Biological studies and research of immunologic deficiencies in blood donors from a prison environment]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):525-9.

Fauci & al., 1985 — Fauci AS, Masur H, Gelmann EP, Markham PD, Hahn BH, Lane HC. NIH conference. The acquired immunodeficiency syndrome: an update. Ann Intern Med 1985;102(6):800-13.

Faugère & Ranque, 1976 — Faugere B, Ranque J. [Trial serologic detection of Plasmodium carriers among blood donors of the Centre de Transfusion Sanguine de Marseille]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(2):349-55.

Feorino & al., 1984 — Feorino PM, Kalyanaraman VS, Haverkos HW, et al. Lymphadenopathy associated virus infection of a blood donor-recipient pair with acquired immunodeficiency syndrome. Science 1984;225(4657):69-72.

Feorino & al., 1985 — Feorino PM, Jaffe HW, Palmer E, et al. Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome. Evidence for persistent infection in blood donors. N Engl J Med 1985;312(20):1293-6.

Francis & al., 1983 — Francis DP, Curran JW, Essex M. Epidemic acquired immune deficiency syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent. J Natl Cancer Inst 1983;71(1):1-4.

Francis & al., 1985 — Francis DP, Jaffe HW, Fultz PN, Getchell JP, McDougal JS, Feorino PM. The natural history of infection with the lymphadenopathy-associated virus/human T-lymphotropic virus type III. Ann Intern Med 1985;103(5):719-22.

Froebel, 1983 — Froebel KS, Madhok R, Forbes CD, Lennie SE, Lowe GD, Sturrock RD. Immunological abnormalities in haemophilia: are they caused by American factor VIII concentrate? Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287(6399):1091-3.

Gallo, 1982 — Gallo RC. Medical World News, August 16, 1982;8-9.

Gallo & al., 1983 — Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220(4599):865-7.

Garretta, 1985 — Garetta M. Facteur VIII lyophilisé : le point sur la situation (octobre 1984). Gazette de la Transfusion, 35-36, décembre 1984-janvier 1985.

Gascon & al., 1984 — Gascon P, Zoumbos NC, Young NS. Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. Ann Intern Med 1984;100(2):173-7.

Gazengel & al., 1984a — Gazengel C, Vilmer E, Torchet MF, Boiteux F, Chermann JC, Griscelli C. [A case of AIDS in a hemophilia B patient in France]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):479-86.

Gazengel & al., 1984b — Prophylaxis compared with on demand treatement in patients with hemophilia. (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

Gazengel & al., 1984c	Gazengel C, Torchet MF, Vilmer E, Boiteux F, Chermann JC. Severe toxoplasmosis with acquired immunodeficiency in a patient with hemophilia B. (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984
Gelmann & al., 1983	Gelmann EP, Popovic M, Blayney D, et al. Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. Science 1983;220(4599):862-5.
Genetet & Mannoni, 1978	Genetet B, Mannoni P. La transfusion. Paris : Flammarion, 1978
Gerety, 1984a	Gerety R. Removal of hepatitis virus infectivity from clotting factor concentrates. Scand J Haematol Suppl 1984;40:309-12.
Gerety, 1984b	Gerety R. Removal of virus infectivity from clotting factor concentrates. 9th annual symposium on blood transfusion, Red Cross Bloodbank, Groningen.
Gerety & Aronson, 1982	Gerety RJ, Aronson DL. Plasma derivatives and viral hepatitis. Transfusion 1982;22(5):347-51.
Gerety & Aronson, 1984	Gerety RJ, Aronson DL. Transmission of hepatitis and other viruses by clotting factor concentrates: approaches to reducing the incidence of transmission. in ONUDI: Latin-American symposium on blood and its derivatives, Carthagène, 25-30 november 1984.
Gerety & Eyster, 1981	Gerety RJ, Eyster ME. Hepatitis among hemophiliacs. in Gerety ed.: Non-A non-B hepatitis. New York: Academic Press, 1981; 97-117
Gerety & Tabor, 1983	Gerety RJ, Tabor E. Newly licensed hepatitis B vaccine. Known safety and unknown risks. Jama 1983;249(6):745-6.
Gill & al., 1983	Gill GC, Montgomery RR, Casper JT, Kirchner P, Wheeler D, Aster RH, Menitove JE. The incidence of new T-cell abnormalities in hemophilia. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:110a.
Gill & al., 1984	Gill GC, Menitove JE, Andersen P et al. HTLV-III serology: the relationship with immunologic abnormalities in hemophilia. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:96a
Gluckman & al., 1984	Gluckman JC, Klatzmann D, Cavaille-Coll M, Kernbaum S, Barre-Sinoussi B, Rozenbaum W. [Contribution of immunology to the positive and differential diagnosis of the acquired immunodeficiency syndrome. Immunologic mechanisms of the syndrome]. Bull Acad Natl Med 1984;168(1-2):282-7.
Gluckman & al., 1985	Gluckman JC, Klatzmann D, Montagnier L. [Infection by the LAV virus and the acquired immunodeficiency syndrome]. Presse Med 1985;14(27): 1451-3.
Gocke & al., 1969	Gocke DJ, Greenberg HB, Kavey NB. Hepatitis antigen. Detection of infectious blood donors. Lancet 1969 Aug 2;2(7614):248-9
Goedert & al., 1984	Goedert JJ, Sarngadharan MG, Biggar RJ, et al. Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men. Lancet 1984;2(8405):711-6.
Goedert & al., 1985	Goedert JJ, Sarngadharan MG, Eyster ME, et al. Antibodies reactive with human T cell leukemia viruses in the serum of hemophiliacs receiving factor VIII concentrate. Blood 1985;65(2):492-5.
Goldfield & al., 1978	Goldfield M, Bill J, Colosimo F. The control of transfusion-associated hepatitis. in Vyas, Cohen & Schmid (1978) 405-414
Goldfinger & al., 1984	Goldfinger D, Whyte G et al. Transmission of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) via blood transfusion. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;178
Goldsmith & al., 1983	Goldsmith JC, Moseley PL, Monick M, Brady M, Hunninghake GW. T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. Ann Intern Med 1983;98(3):294-6.
Goldsmith & al., 1983b	Goldsmith JC, Moseley PL, Monick M, et al. Immunologic profiles ord adult hemophiliacs. Annual meeting of the American Society of Hematol-

ogy. Blood 1983;62(5) Suppl 1:110a.

Goldsmith, 1984 — Goldsmith MF. Reactions and counter-reactions to transfusion-associated-AIDS. Jama 1984;251(2):177-9.

Goldsmith, 1985 — Goldsmith MF. HTLV-III testing of donor blood imminent; complex issues remain. Jama 1985;253(2):173-5, 179-81.

Gomperts & al., 1984 — Gomperts ED, Ramsey RB, McDougal JS, Evatt BL. Appearance of LAV infection in hemophiliacs coincinding with the AIDS epidemic. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:96a

Gordon & al., 1983 — Gordon RS, Jr. Factor VIII products and disordered immune regulation. Lancet 1983;1(8331):991.

Gordon & al., 1984 — Gordon SM, Valentine FT, Holzman RS, et al. Acquired immune deficiency syndrome possibly related to transfusion in an adult without known disease-risk factors. J Infect Dis 1984;149(6):1030-2.

Gottlieb & al., 1983 — Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981;305(24):1425-31.

Goudemand & al., 1962 — Goudemand M, Samaille J, Devulder B. Hépatite ictérigène d'origine transfusionnelle. Maroc Medic. 1962;444:534-44

Goudemand & al., 1976 — Goudemand M, Duvillers-Montreuil M. [Australia antigen and hepatitis B]. Lille Med 1976;21(1):74-83.

Goudemand, 1968 — Goudemand M: Réflexions sur les relations entre les centres de transfusion et les médecins utilisateurs, La Presse médicale, 76(18) :845 :846, 1968

Greenwalt, 1984 — Greenwalt TJ. Blood products transfusion and the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 1984;100(1):155

Groopman & Gottlieb, 1983 — Groopman JE, Gottlieb MS. Acquired immune deficiency syndrome. AIDS: the widening gyre. Nature 1983;303(5918):575-6.

Groopman & al., 1984a — Groopman JE, Salahuddin SZ, Samgadharan MG, et al. HTLV-III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. Science 1984;226(4673):447-9.

Groopman & al., 1984b — Groopman JE, Salahuddin SZ, Samgadharan MG, et al. Virologic studies in a case of transfusion-associated AIDS. N Engl J Med 1984;311(22):1419-22.

Groopman & al., 1984c — Groopman JE, Mayer KH, Samgadharan MG et al. Clinical and laboratory manifestations of HTLV-III among homosexual men. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:97a

Groopman & al., 1985a — Groopman JE, Mayer KH, Samgadharan MG, et al. Seroepidemiology of human T-lymphotropic virus type III among homosexual men with the acquired immunodeficiency syndrome or generalized lymphadenopathy and among asymptomatic controls in Boston. Ann Intern Med 1985;102(3):334-7.

Groopman & al., 1985b — Groopman JE, Hartzband PI, Shulman L, et al. Antibody seronegative human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III)-infected patients with acquired immunodeficiency syndrome or related disorders. Blood 1985;66(3):742-4.

Gürtler & al., 1984 — Gurtler LG, Wernicke D, Eberle J, Zoulek G, Deinhardt F, Schramm W. Increase in prevalence of anti-HTLV-III in haemophiliacs. Lancet 1984;2(8414):1275-6.

Habibi, Allain & Couroucé, 1983 — Habibi B, Allain JP, Courouce AM. [Blood transfusion and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1983;26(5):447-65.

Hagen, 1982 — Hagen PJ. Blood, Gift or Merchandise:Towards an International Policy. New York: Wiley-Liss, 1982

Habibi, 1984 — Habibi B. [Post-transfusion AIDS outside of hemophilia: facts, questions and commentary]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):497-507.

Habibi, 1985a — Habibi B. Problèmes actuels de prévention du SIDA post-transfusionnel (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Habibi, 1985b — Habibi B ed. Sida et transfusion sanguine : rapport du groupe de travail de la Société nationale de transfusion sanguine. mai 1985.

Hager, 1983 — Hager T. What is role of factor VIII therapy in inducing helper suppressor ratio reversals in hemophiliacs? Jama 1983;249(24):3277.

Han & al., 1983a — Han T, Barcos M, Takeuchi J et al. Prison acquired lymphoproliferative syndrome with special reference to AIDS. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:110a

Han & al., 1983b — Han T, Ozer H, Dadey B et al. Clinical and laboratory findings in prison acquired lymphoproliferative syndrome with special reference to AIDS. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:111a

Harris & al., 1983 — Harris C, Small CB, Klein RS, et al. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1983;308(20):1181-4.

Harousseau, 1974 — Harousseau H : Conteneurs pour le sang et les produits sanguins : flacons de verre ou poches en plastique ? in Actualités transfusionnelles, Paris, Masson, 1974, 172-184

Hasiba & al., 1977 — Hasiba UW, Spero JA, Lewis JH. Chronic liver dysfunction in multitransfused hemophiliacs. Transfusion 1977;17(5):490-4.

Hasiba & al., 1980 — Hasiba U, Eyster ME, Gill FM, et al. Liver dysfunction in Pennsylvania's multitransfused hemophiliacs. Dig Dis Sci 1980;25(10):776-82.

Hattelinger & al., 1985 — Hattelinger B, Blanche S, Montagnier L, Muller JY et al. Etude rétrospective d'une population de sujets ayant reçu des dérivés sanguins préparés à partir du sang d'un donneur atteint de SIDA (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Hay & al., 1985a — Hay CR, Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Progressive liver disease in haemophilia: an understated problem? Lancet 1985;1(8444):1495-8.

Hay & al., 1985b — Hay CR, Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Progresssive chronic liver disease in hemophilia (abstract). 10th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1985;54(1):207

Hay & al., 1985c — Hay CR, Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Liver disease in haemophilia. Lancet 1985;2(8465):1187.

Heimburger & al., 1981 — Heimburger N, Schwinn H, Gratz P, Luben G, Kumpe G, Herchenhan B. [Factor VIII concentrate, highly purified and heated in solution (author's transl)]. Arzneimittelforschung 1981;31(4):619-22.

Heimburger & al., 1983 — Heimburger N, Karges HE, Kumpe G. Highliy purified and heat-sterilized concentrates of factor IX and PPSB. 9th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1983;50(1):109

Heimburger & al., 1984 — Heimburger N, Karges HE et al. Factor VIII concentrate, hepatitis safe: preparation, virus inactivation and clinical experience. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;34

Heldebrant & al., 1985 — Heldebrant CM, Gomperts ED, Kasper CK, et al. Evaluation of two viral inactivation methods for the preparation of safer factor VIII and factor IX concentrates. Transfusion 1985;25(6):510-5.

Hernandez & al., 1984 — Hernandez JM, Carrera A, Martin C et al. Anti-Hbc screening in blood donors to prevent non-A non-B hepatitis. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;119.

Hilgartner & Giardina, 1977a — Hilgartner MW, Giardina P. Liver dysfunction in patients with hemophilia A, B, and von Willebrand's disease. Transfusion 1977;17(5):495-9.

Hilgartner & Giardina, 1977b	Hilgartner MW, Giardina P. Liver dysfunction in patients with hemophilia. Scand J Haematol Suppl 1977;30:6-10.
Hilgartner & al., 1984	Hilgartner M, Aledort LM, Bussel J. Is marrow suppression the first sign of the immune incompetence of AIDS? Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:97a
Holland & al., 1985	Holland PV, Richards CA, Teghtmeyer JR, et al. Anti-HTLV-III testing of blood donors: reproducibility and confirmability of commercial test kits. Transfusion 1985;25(4):395-7.
Hollinger & Alter, 1978	Hollinger FB, Alter HJ. Summary of workshop: Non-A non-B hepatitis. in Vyas, Cohen & Schmid (1978) 697-702
Hollinger & al., 1981	Hollinger FB, Alter HJ, Holland PV, Aach RD. Non-A non-B posttransfusion hepatitis in the United States. in Gerety ed.: Non-A non-B hepatitis. New York: Academic Press, 1981
Hollinger & al., 1984b	Hollinger FB, Dolana G, Thomas W, Gyorkey F. Reduction in risk of hepatitis transmission by heat-treatment of a human Factor VIII concentrate. J Infect Dis 1984;150(2):250-62.
Hollinger & al., 1984a	Hollinger FB, Dolana G, Thomas W, Gyorkey F. Heat-treatement of a human factor VIII concentrate to reduce the risk of hepatitis transfusion. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;34
Hoofnagle & al., 1973	Hoofnagle JH, Gerety RJ, Barker LF. Antibody to hepatitis-B-virus core in man. Lancet 1973;2(7834):869-73.
Hoofnagle & al., 1974	Hoofnagle JH, Gerety RJ, Ni LY, Barker LF. Antibody to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. N Engl J Med 1974;290(24):1336-40.
Hoofnagle & al., 1978	Hoofnagle JH, Seefe LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. N Engl J Med 1978;298(25):1379-83.
Hoofnagle & Alter, 1984	Hoofnagle JH and Alter HJ. Chronic non-A non-B Hepatitis. in Dodd RY & Barker LF eds: Infection, immunity and blood transfusion. New-York: Alan R Liss, 1984;63-70.
Hoots & al.	Hoots K, Manner C, Ford K, Kerman R. A longitudinal immunological evaluation of hemophiliacs. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:11a
Hornbrook & al., 1982	Hornbrook MC, Dodd RY, Jacobs P, Friedman LI, Sherman KE. Reducing the incidence of non-A, non-B post-transfusion hepatitis by testing donor blood for alanine aminotransferase: economic considerations. N Engl J Med 1982;307(21):1315-21.
Huart & al., 1984a	Huart JJ, Boulanger P, Parquet A, Goudemand M. [Immunological study of a population of hemophiliacs treated with non-commercial fractions]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):463-72.
Huart & al., 1984b	Immunologic study of a population of hemophiliacs treated with non commercial preparations. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;182.
IGAS, 1971	Inspection générale des affaires sociales: Rapport sur la transfusion sanguine, 1971
IGAS, 1978	Inspection générale des affaires sociales : Rapport sur la transfusion sanguine, 1978
IGAS, 1980	Inspection générale des affaires sociales : Rapport sur le Centre national de transfusion sanguine (80-101), octobre 1980
IGAS, 1985a	Inspection générale des affaires sociales : Pré-rapport sur le Centre national de transfusion sanguine (85-059), mai-juillet 1985
IGAS, 1985b	Inspection générale des affaires sociales : Rapport sur le Centre national de transfusion sanguine (85-098), juillet 1985
Jaffe & al., 1985a	Jaffe HW, Feorino PM, Darrow WW, et al. Persistent infection with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in appar-

ently healthy homosexual men. Ann Intern Med 1985;102(5):627-8.

Jaffe & al., 1985b — Jaffe HW, Darrow WW, Echenberg DF, et al. The acquired immunodeficiency syndrome in a cohort of homosexual men. A six-year follow-up study. Ann Intern Med 1985;103(2):210-4.

Jason, 1984 — Jason JM. HTLV-I, II and HTLV-III/LAV seroprevalence in blood product recipients. 9th annual symposium on blood transfusion, Red Cross Bloodbank, Groningen.

Jason & al., 1984 — Jason JM, Evatt BL, Chorba TL, Ramsey RB. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in hemophiliacs. Scand J Haematol Suppl 1984;40:349-56.

Jason & al., 1985a — Jason J, Hilgartner M, Holman RC et al. Immune status of blood product recipients. Jama 1985;253(8):1140-5.

Jason & al., 1985b — Jason JM, McDougal JS, Dixon G, et al. LAV antibody in household contacts and sexual partners of persons with hemophilia. International Conference on AIDS, Atlanta 1985.

Jett & al., 1983 — Jett JR, Kuritsky JN, Katzmann JA, Homburger HA. Acquired immunodeficiency syndrome associated with blood-product transfusions. Ann Intern Med 1983;99(5):621-4.

Johnson & al., 1984 — Johnson AJ, Mathews RW, Fulton AJ. Fractionation of factor VIII and IX--an overview. Scand J Haematol Suppl 1984;40:513-24.

Jones, 1977 — Jones P. Developments and problems in the management of hemophilia. Semin Hematol 1977;14(4):375-90

Jones, 1983 — Jones P. Acquired immunodeficiency syndrome, hepatitis, and haemophilia. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287(6407):1737-8.

Jones & al., 1983 — Jones P, Proctor S, Dickinson A, George S. Altered immunology in haemophilia. Lancet 1983;1(8316):120-1.

Jones & al., 1985 — Jones P, Hamilton PJ, Bird G, et al. AIDS and haemophilia: morbidity and morality in a well defined population. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;291(6497):695-9.

Kadouche & al., 1984 — Kadouche J, Pouletty P, Rosenbaum W, Courouce AM. [Beta 2 microglobulin in normal populations and populations at risk]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):531-6.

Kahn, 1981 — Kahn RA. Donor screening to prevent posttransfusion hepatitis. in Keating & Silvergleid eds. Hepatitis: a technical workshop. AABB, 1981

Kahn & al., 1982 — Kahn RA, Johnson G, Aach RD, Hines A, Ellis FR, Miller WV. The distribution of serum alanine aminotransferase levels in a blood donor population. Am J Epidemiol 1982;115(6):929-40.

Kalyanaraman & al., 1984 — Kalyanaraman VS, Cabradilla CD, Getchell JP, et al. Antibodies to the core protein of lymphadenopathy-associated virus (LAV) in patients with AIDS. Science 1984;225(4659):321-3.

Kaplan & al., 1983 — Kaplan J, Sarnaik S, Lusher J, Gitlin J. AIDS-like immunological abnormalities with repeated blood transfusions. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:112a

Kaspert & al., 1972 — Kasper CK, Kipnis SA. Hepatitis and clotting-factor concentrates. Jama 1972;221(5):510

Katchaki & al., 1981a — Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R, van Loon AM, van der Logt JT. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis in the Netherlands. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282(6258):107-8.

Katchacki & al., 1981b — Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R. Post transfusion hepatits and serum ALT in blood donors. N Engl J Med. 1981;305(7):403-4

Katchaki & al., 1982 — Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R. Non-B post-transfusion hepatitis with hepatitis B core antibodies in donor blood. N Engl J Med 1982;307(10):628-9.

Kaufman & al., 1883 — Kaufman ML, Faiver KL, Harness JK. Hepatitis B markers among Michigan prisoners. Ann Intern Med 1983;98(4):558.

Kerman & al., 1983	Kerman R, Manner C, Ford K, Hoots, K. Comprehensive immune evaluation of 78 hemophiliacs. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:112a
Kernoff & al., 1984	Kernoff PB, Lee CA et al. High risk of non-A non-B hepatitis after first exposure to volunteer of commercial clotting factor concentrates. (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984.
Kernoff & al., 1985	Kernoff PB, Miller EJ, Savidge GF, Machin SJ, Dewar MS, Preston FE. Wet heating for safer factor VIII concentrate? Lancet 1985;2(8457):721.
Kessler & al., 1983	Kessler CM, Schulof RS, Goldstein AL, et al. Abnormal T-lymphocyte subpopulations associated with transfusion of blood-derived products. Lancet 1983;1(8331):991-2.
Kibby & al., 1982	Kibby T, Devine J, Love C. Prevalence of hepatitis B among men admitted to a federal prison. N Engl J Med 1982;306(3):175.
Kim & al., 1980	Kim HC, Saidi P, Ackley AM, Bringelsen KA, Gocke DJ. Prevalence of type B and non-A, non-B hepatitis in hemophilia: relationship to chronic liver disease. Gastroenterology 1980;79(6):1159-64.
Kingdon & al., 1984	Kingdon H, Dolana, Hollinger FB et al. Inactivation of non-A non-B hepatitis virus in human factor VIII concentrate by heating in the dried state (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984
Kitchen & al., 1984	Kitchen LW, Barin F, Sullivan JL, et al. Aetiology of AIDS-antibodies to human T-cell leukaemia virus (type III) in haemophiliacs. Nature 1984;312(5992):367-9.
Kliman & al., 1971	Kliman A, Reid NR, Lilly C, Morrison J. Hepatitis-associated antigen (Australia antigen) in Massachusetts blood donors. N Engl J Med 1971 Sep 30;285(14):783-5
Kliman, 1971	Kliman A. Australia antigen in volunteer and paid blood donors. N Engl J Med 1971 Jan 14;284(2):109
Knodell & al., 1977	Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG. Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Role of gammaglobulin prophylaxis in its prevention. Gastroenterology 1977;72(5 Pt 1):902-9.
Köhler & al., 1984	Köhler K, Klose HJ, Kraus B. Treatement of children with heat-sterilized factor VIII concentrates (Behring HS): a 4 years follow-up study (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984
Körper & al., 1984	Koerper MA, Kaminsky LS, Levy JA et al. Antibodies to AIDS-associated retrovirus are prevalent in haemophiliac treated with factor VIII concentrate but not cryoprecipitate. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:96a
Körper & al., 1985	Koerper MA, Kaminsky LS, Levy JA. Differential prevalence of antibody to AIDS-associated retrovirus in haemophiliacs treated with Factor VIII concentrate versus cryoprecipitate: recovery of infectious virus. Lancet 1985;1(8423):275.
Koplan & al., 1978	Koplan JP, Walker JA, Bryan JA, Berquist KR. Prevalence of hepatitis B surface antigen and antibody at a state prison in Kansas. J Infect Dis 1978;137(4):505-6.
Kornfeld & al., 1982	Kornfeld H, Vande Stouwe RA, Lange M, Reddy MM, Grieco MH. T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. N Engl J Med 1982;307(12):729-31.
Koretz & al., 1976	Koretz RL, Suffin SC, Gitnick GL. Post-transfusion chronic liver disease. Gastroenterology 1976;71(5):797-803
Kosmin & al., 1982	Kosmin M, Bove JR, Holland PV, Pindyck J. Concerns about ALT testing. Transfusion 1982;22(6):534-537.
Kosow & al., 1984	Simultaneous protection of HBV and factor IX concentrate from heat de-

naturation by high concentrate of citrate (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

Kreiss & al., 1985 — Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M. Antibody to human T-lymphotropic virus type III in wives of hemophiliacs. Evidence for heterosexual transmission. Ann Intern Med 1985;102(5):623-6.

Krotoski, 1972 — Krotoski WA Hepatitis in prisoner blood donors.N Engl J Med. 1972 Jan 20;286(3):159

Krugman & al., 1974 — Krugman S, Hoofnagle JH, Gerety RJ, Kaplan PM, Gerin JL. Viral hepatitis, type B, DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. N Engl J Med 1974;290(24):1331-5.

Kunin, 1959 — Kunin CM. Serum hepatitis from whole blood: incidence and relation to source of blood. Amer J Med Sc 1959;237:293-303

L'Age-Stehr & al., 1983 — L'Age-Stehr J, Kunze R, Koch MA. AIDS in West Germany. Lancet 1983;2(8363):1370-1.

Lake-Lewin & al. — Lake-Lewin D, Arkel YS, et al. Abnormal lymphocytes subpopulations and cytochemical staining in patients with hemophila A. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:113a

Lander & al., 1978 — Lander JJ, Gitnick GL, Gelb LH, Aach RD. Anticore antibody screening of transfused blood. Vox Sang 1978;34(2):77-80.

Larrieu, 1981 — Larrieu MJ. Research in haemophilia. Haemostasis 1981;10 Suppl 1:92-93.

Laubry & al., 1949 — Laubry C, Tzanck A, Debénédetti: De la nécessité d'une politique nationale du sang. Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 8 :161, 1949

Laurence & al., 1984 — Laurence J, Brun-Vezinet F, Schutzer SE, et al. Lymphadenopathy-associated viral antibody in AIDS. Immune correlations and definition of a carrier state. N Engl J Med 1984;311(20):1269-73.

Laurian & al., 1984 — Laurian Y, Lambert T, Larrieu MJ. [Acquired immunodeficiency syndrome and related syndromes in hemophiliacs: status throughout the world]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):493-6.

Lechner & al., 1983 — Lechner K, Bettelheim P, Deutsch E et al. AIDS: a serious complication of hemophilia treatement. 9th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1983;50(1)

Lechner & al., 1985 — Lechner K, Köller U. et al. Improvement of immunological status of hemophiliacs upon treatement with heat-inactivated highly purified factor VIII concentrates (abstract). 10th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1985;54(1):

Lederman & al., 1983 — Lederman MM, Ratnoff OD, Scillian JJ, Jones PK, Schacter B. Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. N Engl J Med 1983;308(2):79-83.

Lederman & al., 1985 — Lederman MM, Ratnoff OD, Evatt BL, McDougal JS. Acquisition of antibody to lymphadenopathy-associated virus in patients with classic hemophilia (factor VIII deficiency). Ann Intern Med 1985;102(6):753-7.

Lee & al., 1983 — Lee CA, Janossy G, Ashley J, Kernoff PB. Plasma fractionation methods and T-cell subsets in haemophilia. Lancet 1983;2(8342):158-9.

Lee & al., 1984 — Lee CA, Kernoff PBA, Rizza CR et al. T-Lymphocytes subsets in 160 British hemophiliacs. (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984.

Leibowitch, 1985 — Leibowitch J. SIDA: compte-rendu de la conférence d'Atlanta. Gazette de la Transfusion, 37-38, mars-juin 1985

Lesesne & al., 1977 — Lesesne HR, Morgan JE, Blatt PM, Webster WP, Roberts HR. Liver biopsy in hemophilia A. Ann Intern Med 1977;86(6):703-7.

Levine, 1980 — Levine PH. Side effects of substitution therapy. Scand J Haematol Suppl 1980;35(24):55-61

Levine, 1985 — Levine PH. The acquired immunodeficiency syndrome in persons with hemophilia. Ann Intern Med 1985;103(5):723-6.

Levine & al., 1977 — Levine PH, McVerry BA, Attock B, Dormandy KM. Health of the intensively treated hemophiliac, with special reference to abnormal liver chemistries and splenomegaly. Blood 1977;50(1):1-9.

Levine & al., 1984 — Levine PH, Brettler DB, Sullivan JL. Hemophilia and AIDS. in Dodd RY & Barker LF eds: Infection, immunity and blood transfusion. New-York: Alan R Liss, 1984;287-296

Levy & al., 1984a — Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1984;225(4664):840-2.

Levy & al., 1984b — Levy JA, Mitra GA, Mozen MM. Recovery and inactivation of infectious retroviruses from factor VIII concentration. Lancet. 1984;2(8405):722-3.

Levy & al., 1985 — Levy JA, Mitra GA, Wong MF, Mozen MM. Inactivation by wet and dry heat of AIDS-associated retroviruses during factor VIII purification from plasma. Lancet 1985;1(8443):1456-7.

Levy & Ziegler, 1983 — Levy JA, Ziegler JL. Acquired immunodeficiency syndrome is an opportunistic infection and Kaposi's sarcoma results from secondary immune stimulation. Lancet 1983;2(8341):78-81.

Lewis & al., 1974 — Lewis JH, Maxwell NG, Brandon JM. Jaundice and hepatitis B antigen-antibody in hemophilia. Transfusion 1974;14(3):203-11.

Lissen & al., 1983 — Lissen E, Wichmann I, Jimenez JM, Andreu-Kern F. AIDS in haemophilia patients in Spain. Lancet 1983;1(8331):992-3.

Luban & al., 1982 — Luban NL, Kelleher JF, Jr., Reaman GH. Investigation of immune status in children and adolescents with hemophilia. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1982;60(5) Suppl 1:216a.

Luban & al., 1983a — Luban NL, Kelleher JF, Jr., Reaman GH. Altered distribution of T-lymphocyte subpopulations in children and adolescents with haemophilia. Lancet 1983;1(8323):503-5.

Luban & al., 1983b — Luban NL, Kelleher JF, Zaloudek J, Reaman GH. Chronic transfusion alter T lymphocytes subopulations in children with sickle cell disease. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:114a.

Ludlam & al., 1983 — Ludlam CA, Carr R, Veitch SE, Steel CM. Disordered immune regulation in haemophiliacs not exposed to commercial factor VIII. Lancet 1983;1(8335):1226.

Ludlam & al., 1985a — Ludlam CA, Tucker J, Tedder RS, et al. Developement of antibodies to HTLV-III and lymphocytes subset markers in haemophiliacs following transfusion of a single batch of factor VIII concentrate presumed to contain HTLV-III. Paper presented at the meeting of the British Society for Haematology, Warwich, 28 mars 1985. Br J Haematol 1985;61:568-9.

Ludlam & al., 1985b — Ludlam CA, Tucker J, Steel CM, et al. Human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in seronegative haemophiliacs after transfusion of factor VIII. Lancet 1985;2(8449):233-6.

Macek, 1983 — Macek C. AIDS transmission: what about the hepatitis B vaccine? Jama 1983;249(6):685-6.

Machin & al., 1985 — Machin SJ, McVerry BA, Cheingsong-Popov R, Tedder RS. Seroconversion for HTLV-III since 1980 in British haemophiliacs. Lancet 1985;1(8424):336.

Maniez-Montreuil & al., 1982 — Maniez-Montreuil M, Dupressoir-Burlet MV, Goudemand M. [Determination of specific anti-HBO immunoglobulin of IgM or IgG type. Relation to other virus HB markers]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1982;25(3):245-63.

Mannucci & al., 1975 — Mannucci PM, Capitanio A, Del Ninno E, Colombo M, Pareti F, Ruggeri ZM. Asymptomatic liver disease in haemophiliacs. J Clin Pathol 1975;28(8):620-4.

Mannucci & al., 1978 — Mannucci PM, Ronchi G, Rota L, Colombo M. A clinicopathological study of liver disease in haemophiliacs. J Clin Pathol 1978;31(8):779-83.

Mannucci & al., 1982 — Mannucci PM, Colombo M, Rizzetto M. Nonprogressive course of non-A, non-B chronic hepatitis in multitransfused hemophiliacs. Blood 1982;60(3):655-8.

Mannucci & al., 1984 — Mannucci PM, Gringeri A, Ammassari M, Mari D. Abnormalities of lymphocyte subsets are correlated with concentrate consumption in asymptomatic Italian hemophiliacs treated with concentrates made from American plasma. Am J Hematol 1984;17(2):167-76.

Mannucci & al., 1985a — Mannucci PM, Gringeri A, Ammassari M. Antibodies to AIDS and heated factor VIII. Lancet 1985;1(8444):1505-6.

Mannucci & al., 1985b — Mannucci PM, Ammassari M, Gringeri A, Geroldi D, Zanetti AR. Anti-LAV and concentrate consumption in Italian hemophiliacs. Thromb Haemost 1985;54(2):556.

Mannucci & al., 1985c — Mannucci PM, Morfini M, Gatti L, et al. No hepatitis after treatment with a modified factor IX concentrate in previously untreated hemophiliacs. Ann Intern Med 1985;103(2):226-7.

Mannucci & al., 1985d — Mannucci PM, Colombo M. Liver disease in haemophilia. Lancet 1985;2(8458):774.

Markowitz & al., 1985 — Markowitz M, Bussel J, Hilgartner M et al. Heat-treated factor VIII concentrate infusion in patients with hemophilia A. 10th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1985;54(1):

Marinière & al., 1985 — Marinière AM, Smilovici W, Ducos J. Intérêt du dosage des ALT à l'occasion du don du sang (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Martinache & al., 1984 — Martinache L, Hemon MP, Goudemand M. Large scale production of humain albumin by chromatography, processed automatically. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;156

Marwick, 1983a — Marwick C. New ways to boost factor VIII in hemophilia: DDAVP for mild hemophilia A, von Willebrand's. Jama 1983;249(24):3278-9.

Marwick, 1983b — Marwick C. 'Contaminated' plasma: no automatic recall. Jama 1983;250(9):1126-7.

Marx, 1982 — Marx JL. New disease baffles medical community. Science 1982;217(4560):618-21.

Marx, 1983a — Marx JL. Spread of AIDS sparks new health concern. Science 1983;219(4580):42-3.

Marx, 1983b — Marx JL. Health official seek ways to halt AIDS. Science 1983;219:271-272

Marx, 1983c — Marx JL. Human T-cell leukemia virus linked to AIDS. Science 1983;220(4599):806-9.

Marx, 1984 — Marx JL. Strong new candidate for AIDS agent. Science 1984224(4648):475-7.

Mathez & al., 1984 — Mathez D, Leibowitch J, Matheron S, Saimot AG, Catalan P, Zaguri D. Antibodies to HTLV-III associated antigens in populations exposed to AIDS virus in France. Lancet 1984;2(8400):460.

Mathez & al., 1985a — Mathez D, Sultan Y, Leibowitch J et al. Antibodies to HTLV-III/LAV in French hemophiliacs receiving various clotting factors. International conference on AIDS, Atlanta, 1985

Mathez & al., 1985b — Mathez D, Leibowitch J, Sultan Y, Pinon F et al. L'infection par le virus HTLV-III/LAV chez les hémophiles polytransfusés (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2)

Mathez & al., 1985c — Mathez D, Leibowitch J, Sultan Y. Hémophiles et contamination par le virus HTLV-III/LAV en France. Gazette de la Transfusion, 37-38, mars-juin 1985

Matthes & al., 1963 — Matthes M, Creutzfeld W, Schmitt. L'importance de la détermination de transaminase pour la diminition du risque de l'hépatite dans la transfusion

de sang. Proc. 9th ISBT Congress, Mexico, 638.

Maurice, 1983 — Maurice J. AIDS investigators identify second retrovirus. Jama 1983;250(8):1010-1, 1015.

Mauler & al., 1984 — Mauler R, Hilfenhaus J. Inactivation of viruses in factor VIII concentrates (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984.

Mayaud & al., 1984 — Mayaud C, Rozenbaum W, Touboul JL, Akoun G. [AIDS and associated syndromes: clinical manifestations]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):411-21.

McDougal & al., 1985 — McDougal JS, Martin LS, Cort SP, Mozen M, Heldebrant CM, Evatt BL. Thermal inactivation of the acquired immunodeficiency syndrome virus, human T lymphotropic virus-III/lymphadenopathy-associated virus, with special reference to antihemophilic factor. J Clin Invest 1985;76(2):875-7.

McGrath & al., 1980 — McGrath KM, Lilleyman JS, Triger DR, Underwood JC. Liver disease complicating severe haemophilia in childhood. Arch Dis Child 1980;55(7):537-40.

McKinney & al., 1983 — McKinney WP, Evatt BL, White G et al. Evidence for progressive lymphopenia in recipients of factor VIII concentrates. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:236a.

McLeod & al., 1984 — McLeod AJ, Cuthbertaon B & Foster PR. Pasteurisation of factor VIII and facto IX concentrates. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;34

McVerry & al., 1985 — McVerry BA, Winter M, Machin SJ, Tedder R. Exposure of HTLV-III virus in British haemophiliacs and their spouses. Paper presented at the meeting of the British Society for Haematology, Warwich, 28 mars 1985. Br J Haematol 1985;61:568

Melbye & al., 1984a — Melbye M, Biggar RJ, Chermann JC, Montagnier L, Stenbjerg S, Ebbesen P. High prevalence of lymphadenopathy virus (LAV) in European haemophiliacs. Lancet 1984;2(8393):40-1.

Melbye & al., 1984b — Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Seroepidemiology of HTLV-III antibody in Danish homosexual men: prevalence, transmission, and disease outcome. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289(6445):573-5.

Melbye & al., 1984c — Melbye M, Froebel KS, Madhok R, et al. HTLV-III seropositivity in European haemophiliacs exposed to Factor VIII concentrate imported from the USA. Lancet 1984;2(8417-18):1444-6.

Menache & Aronson, 1984 — Menache D, Aronson DL. Measures to inactivate viral contaminants of pooled plasma products. in Dodd RY & Barker LF eds: Infection, immunity and blood transfusion. New-York: Alan R Liss, 1984;407-424.

Menitove & al., 1982 — Menitove JE, Gottschall JL, Aster RH et al. Immunological parameters of hemophilic patients: similarity to AIDS? Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1982;60(5) Suppl 1:218a.

Menitove & al., 1983 — Menitove JE, Aster RH, Casper JT, et al. T-lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. N Engl J Med 1983;308(2):83-6.

Menitove & Aster, 1983 — Menitove JE, Aster RH. AIDS. ISBT Newsletter 1983;18:1-2

Mercadier & al., 1985 — Mercadier A. Geay-Chicot D, Mirand R, et al. Un cas de SIDA post-transfusionnel (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Mercadier & al., 1986 — Mercadier A, Geay-Chicot D, Mirand R, et al. [Transfusion survey in a case of AIDS with multiple transfusions as the only risk factor]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1986;29(1):35-40.

Miller & Bove, 1983 — Miller RD, Bove JR. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and blood products. Anesthesiology 1983;58(6):493-4.

Miller & Simon, 1985 — Miller WV, Simon ER. AIDS, ethics, and the blood supply. A report of a conference of the American Blood Commission and the Hastings Center, Institute of Society, Ethics and the Life Sciences, January 29 and 30,

1985. Transfusion 1985;25(2):174-5.

Moffat & al., 1985 — Moffat EH, Bloom AL, Mortimer PP. HTLV-III antibody status and immunological abnormalities in haemophilic patients. Lancet 1985;1(8434):935.

Monsaingeaon, 1958 — Monsaingeon A. L'emploi du sang et des dérivés du sang dans le traitement des brûlures. Transfusion 1958 ;1(4) ;303-316

Montagnier, 1984 — Montagnier L. AIDS priority. Nature 1984;310(5977):446.

Montagnier, 1985 — Montagnier L. Données récentes sur l'étiologie du SIDA (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Montagnier & Klatzmann, 1985 — Montagnier L., Klatzmann D. L'origine virale du SIDA : de la clinique à la biologie moléculaire. Medecine/Science 1985;1:141-146

Montagnier & al., 1985 — Montagnier L, Brunet JB, Klatzmann D. Le SIDA et son virus. La Recherche 1985;167:750-760.

Morse & al., 1983 — Morse EE, Cable RG et al. Comparison of helper/suppressor T-cell ratio in controls and hemophiliacs receiving factor VIII concentrates. Paper presented to the 36th AABB annual meeting (Abstract). Transfusion, 1983;23(5):432.

Morse & aL, 1984 — Morse EE, Cable RG et al. Increase in suppressor T cells in hemophiliacs receiving factor VIII concentrates. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;34

Mösseler & al., 1985 — Mosseler J, Schimpf K, Auerswald G, Bayer H, Schneider J, Hunsmann G. Inability of pasteurised factor VIII preparations to induce antibodies to HTLV-III after long-term treatment. Lancet 1985;1(8437):1111.

Mozen & al., 1984 — Mozen M, Louie RE, Mitra G. Heat inactivation of viruses in antihemophilic factor concentrates (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984.

Multicenter study group, 1984 — Multicenter study group for hepatitis safety. Long term surveillance study on hepatitis safety of factor VIII HS Behringwerke (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

Muniz & al., 1971 — Muniz FJ, Malyska H, Levin WC. Au antigen in blood from prisoners. N Engl J Med. 1971 Mar 4;284(9):501-2.

Neumann & al., 1984 — Neumann R, Mozen M, Spilles C. Manufacture and clinical efficacy of heat-treated factor VIII concentrates. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;159

N'Guyen & al., 1985 — N'Guyen M, Pinon F, Bardin JM, Leibowitch J, Mathez D. et al. Expérience d'un dépistage systématique d'anticorps anti-HTLV-III/LAV chez des donneurs de sang (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):132

NHF, 1984a — National Hemophilia Foundation. AIDS Update, September 1984

NHF, 1984b — National Hemophilia Foundation. Recommendations concerning AIDS and the treatment of hemophilia. October 13, 1984.

NHF, 1985 — National Hemophilia Foundation. AIDS Update, February 1985

Nilsson IM, 1984 — Clinical characteristics of the factor VIII protein from various factor VIII concentrates. 9th annual symposium on blood transfusion, Red Cross Bloodbank, Groningen. 1984

Noël & al., 1984 — Noel L, Messian O, Grand M, Lambotin B, Courouce AM, Saint-Paul B. [Hepatitis B virus markers, beta 2 microglobulin and anti HTLV in a population of blood donors from a prison environment]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):537-41.

Norkrans & al., 1981 — Norkrans G, Widell A, Teger-Nilsson AC, Kjellman H, Frosner G, Iwarson S. Acute hepatitis non-A, non-B following administration of factor VIII concentrates. Vox Sang 1981;41(3):129-33.

North & al., 1972 — North ML, Schmitthaeusler R, Ernewein L, Kandel G Malgras J et Waitz R: Du choix et de la préparation des réactifs en vue de la détection de

l'antigène Au chez les donneurs de sang. Rev Fr Transfus 1972 15(4): 399-413.

North & al., 1974 — North ML, Schmitthaeusler R, Leveque P, Ernewein L, Malgras J, Waitz R. Recherche de l'antigène Australia dans les produits de fractionnement de plasma humain HB positif. in Actualités transfusionnelles, Paris, Masson, 1974, 662-673

O'Duffy & Isles, 1984 — O'Duffy JF, Isles AF. Transfusion-induced AIDS in four premature babies. Lancet 1984;2(8415):1346.

Okochi, 1970 — Okochi K, Mayumi M, Haguino Y, Saito N. Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique. Vox Sang 1970 Sep-Oct;19(3):332-7

OMS, 1970 — World Health Organization: Viral hepatitis and tests for the Australia (hepatitis associated) Antigen and antibody. Bulletin of the World Health Organization 1970;42(6):957-992

OMS, 1975 — Groupe d'experts sur l'hépatite virale. Rapport technique n°570. OMS, 1975

OMS, 1975 — Groupe d'experts sur l'hépatite virale. Rapport technique n°602. OMS, 1977

OMS, 1978 — Comité d'experts de la standardisation biologique. Rapport technique n°626. OMS, 1978

OMS, 1984 — Acquired Immunodeficiency syndrome – an assessment of the present situation in the world: memorandum from a WHO meeting. Bulletin of the World Health Organization 1984;62(3):419-432

Page, 1985 — Page PL. Testing for AIDS. Nature 1985;313(14):524

Paniccuci, 1980 — Paniccuci F. Presentation. Scand J Haematol Suppl 1980;35(24):62-63

Parquet-Gernez & al., 1981 — Parquet-Gernez A, Boulanger-Fasquelle P, Maniez-Montreuil M, Goudemand M. [Study of serological and biological markers in viral hepatitis. 157 hemophiliacs]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1981;24(5):463-82.

Perkins, 1981 — Perkins RA. Summary of reports presented at the 16th ISBT Congress. Vox Sang 1981;40:295-302

Perkins & al., 1985 — Perkins JT, Miceli C, Janda WM. Does antibody screening of donors increase the risk of transfusion-associated AIDS? N Engl J Med 1985;313(2):115-6.

Pitchenik & al., 1984 — Pitchenik AE, Shafron RD, Glasser RM, Spira TJ. The acquired immunodeficiency syndrome in the wife of a hemophiliac. Ann Intern Med 1984;100(1):62-5.

Preston & al., 1979 — Preston FE, Triger DR, Underwood JC, et al. Percutaneous liver biopsy and chronic liver disease in haemophiliacs. Lancet 1978;2(8090):592-4.

Preston & al., 1982 — Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Blood product concentrates and chronic live disease. Lancet 1982;1(8271):565.

Preston & al., 1985 — Preston FE, Hay CR, Dewar MS, Greaves M, Triger DR. Non-A, non-B hepatitis and heat-treated factor VIII concentrates. Lancet 1985;2(8448):213.

Prince, 1975 — Prince AM: Post-transfusion hepatitis: etiology and prevention. in Transfusion and Immunology

Prince & al., 1980 — Prince AM, Stephan W, Brotman B, van den Ende MC. Evaluation of the effect of betapropiolactone/ultraviolet irradiation (BPL/UV) treatment of source plasma on hepatitis transmission by factor IX complex in chimpanzees. Thromb Haemost 1980;44(3):138-42.

Prince & al., 1981 — Prince AM, Stephan M, Brotman B. ß-propiolactone/UV Irradiation: quantitative studies on effectiveness for inactivation of hepatitis B virus. 8th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1981;46(1):121

Poiesz & al., 1983 — Poiesz B, Tomar R, Merl S et al. Detection of Human T-cell lymphoma/leukaemia virus (HTLV) in patients with AIDS or generalized lym-

phadénopathie syndrome. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:115a

Poon & al., 1983a — Poon MC, Landay A, Prasthofer EF, Stagno S. Acquired immunodeficiency syndrome with Pneumocystis carinii pneumonia and Mycobacterium avium-intracellulare infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. Clinical, immunologic, and virologic findings. Ann Intern Med 1983;98(3):287-90.

Poon & al. 1983b — Poon MC, Landay A, Huang ST. Cellular and humoral immune alterations in asymptomatic hemophilia patients: a longitudinal study. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:115a.

Prou & al., 1984 — Prou O, Canavaggio M, Lee H et al. The detection of malaria in blood donors. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;19

Quarré & al., 1985 — Quarré MC, Boccaccio C, N'Guyen M, Pinon F, Leibowitch J et al. Enquête effectuée chez des receveurs d'unités de sang provenant de donneurs porteurs d'anticorps anti-HTLV-III/LAV (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Ragni & al., 1983a — Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, Bontempo FA. Acquired-immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs. Lancet 1983;1(8318):213-4.

Ragni & al., 1983b — Ragni MV, Bontempo FA, Lewis JH, Spero JA, Rabin BS. An immunologic study of spouses and siblings of asymptomatic hemophiliacs. Blood 1983;62(6):1297-9.

Ragni & al., 1985 — Ragni MV, Urbach AH, Kiernan S, et al. Acquired immunodeficiency syndrome in the child of a haemophiliac. Lancet 1985;1(8421):133-5.

Ramsey & al., 1983 — Ramsey R, Palmer E, Feorino P, Evatt B et al. Isolation of Human T-cell leukaemia virus from circulating lymphocytes of two hemophiliacs with AIDS. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:116a.

Ramsey & al., 1984 — Ramsey RB, Palmer EL, McDougal JS, et al. Antibody to lymphadenopathy-associated virus in haemophiliacs with and without AIDS. Lancet 1984;2(8399):397-8.

Ranque, 1965 — Ranque J : Transmission des maladies infectieuses par transfusion, Transfusion, 8(1) :91-150

Ranque, 1976 — Ranque J. Le paludisme post-transfusionnel en France. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(2):315-47.

Ranque, 1981 — Ranque J. [Post-transfusion malaria. Current state of the problem]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1981;24(2):234-42.

Rasi & al., 1984 — Rasi V, Koistinen J. et al. Normal T-cell subset ratios in patients with severe hemophilia A treated with cryoprecipitates. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;181

Ratnoff & al., 1983 — Ratnoff OD, Menitove JE, Aster RH, Lederman MM. Coincident classic hemophilia and "idiopathic" thrombocytopenic purpura in patients under treatment with concentrates of antihemophilic factor (factor VIII). N Engl J Med 1983;308(8):439-42.

Ratnoff & al., 1985 — Ratnoff OD, Lederman MM, Krill C, Jr., Pass LM, Ross CE. Hemophilia and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;102(3):412.

Realdi & al., 1982 — Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Long-term follow-up of acute and chronic non-A, non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis. Gut 1982;23(4):270-5.

Rickard & al., 1982 — Rickard KA, Batey RG, Dority P, Johnson S, Campbell J, Hodgson J. Hepatitis and haemophilia therapy in Australia. Lancet 1982;2(8290):146-8.

Rickard & al., 1983 — Rickard KA, Joshua DE, Campbell J, Wearne A, Hodgson J, Kronenberg

H. Absence of AIDS in haemophiliacs in Australia treated from an entirely voluntary blood donor system. Lancet 1983;2(8340):50-1.

Rizza & al., 1983 — Rizza CR, Spooner RJ. Treatment of haemophilia and related disorders in Britain and Northern Ireland during 1976-80: report on behalf of the directors of haemophilia centres in the United Kingdom. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;286(6369):929-33.

Robinet-Levy & Cazal, 1972 — Robinet-Levy M. and P. Cazal (1972). [Distribution of apparently healthy carriers of Australia antigen in Mediterranean Languedoc]. Rev Fr Transfus 1972 15(2): 231-9.

Robert-Guroff & al., 1985 — Robert-Guroff M, Brown M, Gallo RC. HTLV-III-neutralizing antibodies in patients with AIDS and AIDS-related complex. Nature 1985;316(6023):72-4.

Rogers & al., 1983 — Rogers JS, Raich PC et al. Impaired cellular immunity in hemophiliacs. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:116a

Roumy, 1970 — Roumy R. Problèmes posés par la detection de l'antigène Australia dans les établissements de transfusion sanguine. Thèse pour le doctorat en médecine, 1970, Rouen.

Rouzioux & al., 1985a — Rouzioux C, Chamaret S, Montagnier L, Carnelli V, Rolland G, Mannucci PM. Absence of antibodies to AIDS virus in haemophiliacs treated with heat-treated Factor VIII concentrate. Lancet 1985;1(8423):271-2.

Rouzioux & al., 1985b — Rouzioux C, Brun-Vezinet F, Courouce AM, et al. Immunoglobulin G antibodies to lymphadenopathy-associated virus in differently treated French and Belgian hemophiliacs. Ann Intern Med 1985;102(4):476-9.

Rouzioux & al., 1885c — Rouzioux C, Brun-Vezinet F, Allain JP. & al. IgG-LAV-antibodies in hemophilacs: role of amounts and origin of blood products, possible prevention of LAV-transmission by heat-treated products. International conference on AIDS, Atlanta, 1985

Rouzioux & al., 1985d — Rouzioux C, Brun-Vezinet F, Rey AM, Courouce AM, Montagnier L. Données séroépidémiologiques du LAV chez des hémophiles (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Rozenbaum & al., 1982 — Rozenbaum W, Coulaud JP, Saimot AG, Klatzmann D, Mayaud C, Carette MF. Multiple opportunistic infection in a male homosexual in France. Lancet 1982;1(8271):572-3.

Rozenbaum, 1984 — Formes évolutives du SIDA : pré-SIDA ou para-SIDA ? Concours médical 1984 ;106(9) :761-778

Rubinstein, 1981 — Rubinstein A. Heated lyophilized factor VIII and factor IX concentrates: studies in hemophila A and B dogs. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1981;58(5) Suppl 1:185a.

Rubinstein, 1984 — Rubinstein A. Sterilization of factor IX concentrate by high temperature. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1984;642(5) Suppl 1:230a

Ruggiero & al., 1985 — Ruggiero G, Cesaro G, Mazzella C, et al. Liver disease in hemophiliacs: etiological and biochemical data on 159 cases from our geographical area. Hepatogastroenterology 1985;32(2):57-60.

Safai & al., 1984 — Safai B, Sarngadharan MG, Groopman JE, et al. Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1984;1(8392):1438-40.

Saint-Paul, 1974 — Saint-Paul B : Etat actuel de la collecte de plasma en France, in Actualités transfusionnelles, Paris, Masson, 1974, 773-785

Saint-Paul & al., 1974 — Saint-Paul B, Chassaigne M, Richli M. Intérêt d'une méthode radioimmunologique pour l'étude de l'HbsAg. in Actualités transfusionnelles, Paris, Masson, 1974, 650-656

Saint-Paul & al., 1985 — Saint-Paul E, Trepo C, Chataing B et al. Incidence des hépatites post-transfusionnelles selon l'existence ou non d'ALT élevées dans le sang

transfusé (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Saint-Paul & Chataing, 1986 — Saint-Paul E, Chataing B. Incidence des hépatites post-transfusionnelles selon l'existence ou non d'ALT élevées dans le sang transfusé. Gazette de la Transfusion, 41, mars 1986.

Saint-Paul & Chassaigne, 1976 — Saint-Paul B, Chassaigne M. [Practical transfusion. Technics utilized by French transfusion centers for identifying Austrian antigen (HBs)]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(4):597-601.

Salahuddin & al., 1984 — Salahuddin SZ, Groopman JE, Markham PD, et al. HTLV-III in symptom-free seronegative persons. Lancet 1984;2(8417-18):1418-20.

Saleun & al., 1976 — Saleun JP, Baret M, Dauriac J. [Results of a survey on post-transfusional malaria in France between 1960 and 1974]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1976;19(2):337-47.

Saleun, 1984 — Saleun JP. [Practical impact of instructions concerning AIDS]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):513-20.

Sandler & Katz, 1984 — Sandler SG, Katz AJ. Impact of AIDS on blood services in the United States. Vox Sang 1984;46(1):1-7.

Sarngadharan & al., 1984 — Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science 1984;224(4648):506-8.

Schaffar-Deshayes & al., 1984 — Schaffar-Deshayes L, Courouce AM, Monplaisir N, Chavance M, Levy JP. [Detection of specific antibodies for HTLV in French blood donors]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):509-11.

Schimpf, 1986 — Schimpf K. Liver disease in haemophilia. Lancet 1986;1(8476):323.

Schneider & al., 1985 — Schneider J, Bayer H, Bienzle U, Wernet P, Hunsmann G. Antibodies to HTLV-III in German blood donors. Lancet 1985;1(8423):275-6.

Seeff & Hoofnagle, 1977 — Seeff LB, Hoofnagle J. Chronic hepatitis in hemophilia. Ann Intern Med 1977;86(6):818-20.

Seligmann, 1984 — Seligmann M. [Acquired immunodeficiency syndrome]. Nouv Rev Fr Hematol 1984;26(5):283-6.

Shapiro & al. (1983) — Shapiro S & Selker HP, Sgouris JT, Counts RB & Hansen JA, Levine PH, Menitove JE & Montgomery RR, Ledermann & al. T-Cell subsets in hemophilia. N Engl J Med 1983;308(21):1292-1293.

Smilovici & Ducos, 1981 — Smilovici W, Ducos J. Intérêt de la détection des anticorps anti-HBc chez les donneurs de sang : bilan d'une expérience portant sur 208 831 dons de sang. Rev Fr Transfus Immunohematol 1981;24(4):438-439.

Smilovici & al., 1984 — Smilovici W, Ducos J, Mariniere A. Anti-HBc testing is reliable for blood donor screening. Lancet 1984;1(8384):1024.

Smilovici & al., 1985a — Smilovici W, Ducos J, Mariniere A. Fréquence de la présence d'anti-HTLV-III chez les donneurs de sang et des populations à risque de SIDA (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):131

Smilovici & al., 1985b — Smilovici W, Ducos J, Mariniere A. Faut-il effectuer systématiquement la recherche de l'anticorps anti-HBc à chaque don du sang ? (résumé). Congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine. Nouv Rev Fr Hematol 1985;27(2):134

Smilovici & al., 1986 — Smilovici W, Ducos J, Mariniere A. Pourquoi l'élimination du don du sang des sujets présentant un taux d'ALT anormales peut-elle constituer un moyen de prévention des hépatites post-transfusionnelles ? Gazette de la transfusion, 41, mars 1986.

Snyder & al., 1983 — Snyder AJ, Zeevi A, Gill J, Casper JT, Menitove JE et al. T4/T8 ratio and mitogen response in haemophiliacs. Paper presented to the 36th AABB annual meeting (Abstract). Transfusion, 1983;23(5):432.

Soulier & al., 1967 — Soulier JP, Andre-Liardet J, Pauty AM, Lewi S : Transmission de l'hépatite d'inoculation chez des donneurs immunisés, Transfusion,

1967;10(1):79-95.

Soulier & al., 1970 — Soulier JP, Courouce-Pauty AM, Benamon-Djiane D. Study of the Australia antigen and of the corresponding antibody in blood donors in Paris. Vox Sang. 1970 Sep-Oct;19(3):345-51.

Soulier & Couroucé, 1981 — Soulier JP, Courouce AM. [Progress in viral hepatitis]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1981;24(5):501-17.

Soulier & Pé, 1958 — Soulier JP, Pé G. Etude de la fréquence de l'hépatite d'inoculation après transfusion de plasma chez l'hémophile. Presse Medicale 1958 ;66:1207-1210.

Soulier, 1965 — Soulier JP : État de la fabrication et de la distribution des sérums-tests en France, Transfusion, 8(4) :361-364

Soulier, 1968 — Soulier JP : De l'utilisation optima du sang et de ses dérivés, La Presse médicale, 76(18) :843 :845, 1968

Soulier, 1969a — Soulier JP : Données récentes concernant l'hépatite d'inoculation, Revue de transfusion, 12(3) :303-317

Soulier, 1969b — Soulier JP : Antigènes et anticorps des hépatites à virus, Revue de transfusion, 1969 12(1) :45-58

Soulier, 1970a — Soulier JP: International Forum : What is the possible impact of Au/SH antigen detection on blood banking and transfusion services? Vox Sang., 1970 177-189.

Soulier, 1975 — Soulier JP. [Routine detection of HBs antigen in organisms from transfused blood]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1975;18(2):177-82.

Soulier, 1980 — Soulier JP. [Development of blood transfusion in France]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1980;23(2):209-11.

Soulier, 1983 — Soulier JP. [A.I.D.S. (acquired immunodeficiency syndrome)]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1983;26(5):437-45.

Soulier, 1984a — Soulier JP. SIDA et transfusion sanguine: conclusions. Rev Fr Transfus Immunohematol 1984;27(4):571-575.

Soulier, 1984b — Soulier JP. Diseases transmissible by blood transfusion. Vox Sang 1984;47(1):1-6.

Soulier, 1984c — Soulier JP. The aetiology of AIDS. ISBT Newsletter 1984;23:1-3

Soulier, 1984d — Soulier JP. Post-transfusionnal malaria. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;119.

Soulier, 1985 — Soulier JP. L'état de la fabrication et de la distribution des sérums-tests en France. Transfusion, 1965 ;8-4 :361-364

Spero & al., 1978 — Spero JA, Lewis JH, Van Theil DH, Hasiba U, Rabin BS. Asymptomatic structural liver disease in hemophilia. N Engl J Med 1978;298(25):1373-8.

Spero & al., 1979 — Spero JA, Lewis JH, Fisher SE, Hasiba U, Van Thiel DH. The high risk of chronic liver disease in multitransfused juvenile hemophiliac patients. J Pediatr 1979;94(6):875-8.

Spero & al., 1983 — Spero JA, Lewis JH, Van Theil DH, Ragni MV, Bontempo FA. Chronic liver disease in hemophila: an update. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:239a

Spire & al., 1984 — Spire B, Barre-Sinoussi F, Montagnier L, Chermann JC. Inactivation of lymphadenopathy associated virus by chemical disinfectants. Lancet 1984;2(8408):899-901.

Spire & al., 1985 — Spire B, Dormont D, Barre-Sinoussi F, Montagnier L, Chermann JC. Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by heat, gamma rays, and ultraviolet light. Lancet 1985;1(8422):188-9.

Stahl & al., 1982 — Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, Marmor M, Zolla-Pazner S. Immunologic abnormalities in homosexual men. Relationship to Kaposi's sarcoma. Am J Med 1982;73(2):171-8.

Steir & al, 1983 — Steir G, Lawrence D, Spira T, Nicholson J, McDougal J, Evatt, B. Quantitative lymphocytes abnormalities in otherwise normal patients with hemo-

philia A. 9th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1983;50(1):308

Stephan & al., 1984 — Stephan W, Prince AM et al. Inactivation of hepatitis viruses and retroviruses in polled human plasma by means of ß-propiolactone and UV treatement. Abstracts of the 18th ISBT congress (Munich, July 22-27 1984). Vox Sang. 1984;76

Stevens & al., 1981 — Stevens CE and the TTV Study Group. Anti-HBc in donor blood and the risk of non-A non-B hepatitis in recipient. Paper presented to the 34th an-AABB annual meeting (Abstract). Transfusion, 1981;31(5):607

Stevens & al., 1984 — Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, et al. Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients. An analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. Ann Intern Med 1984;101(6):733-8.

Stirling, 1981 — Stirling ML, Beckett GJ, Percy-Robb IW. Liver function in Edinburgh haemophiliacs: a five-year follow-up. J Clin Pathol 1981;34(1):17-20.

Sultan & al., 1977 — Sultan Y, Maisonneuve P, Simeon J, Intrator L. Modifications of factor VIII related antigen in hemophiliacs with acute hepatitis and sub-clinical liver disease. Scand J Haematol Suppl 1977;30:16-26.

Sultan, 1983 — Sultan Y. À propos des différentes préparations de facteurs antihémophiliques. Gazette de la Transfusion, 30, juin 1983

Sultan, 1985 — Sultan Y. À propos des « produits chauffés ». L'Hémophile, 101, mars 1985

Szmuness & al, 1978 — Szmuness W, Harley EJ, Hafeez I, Stevens CE. Sociodemographic aspects of the epidemiology of Hepatitis B. in Vyas, Cohen & Schmid eds. Viral hepatitis : a contemporary assessment of etiology, epidemiology, pathogenesis, and prevention. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978;297-320

Szmuness & al., 1975 — Szmuness W, Much I, Prince AM, et al. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. Ann Intern Med 1975;83(4):489-95.

Szmuness, 1975 — Szmuness W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. Am J Pathol 1975;81(3):629-50.

Tabor & al., 1980 — Tabor E, Aronson DL, Gerety RJ. Removal of hepatitis-B-virus infectivity from factor-IX complex by hepatitis-B immune-globulin. Experiments in chimpanzees. Lancet 1980;2(8185):68-70.

Tabor, 1984 — Tabor E. Review of the transmission of hepatitis by clotting factor concentrates. Scand J Haematol Suppl 1984;40:303-8.

Torte & al., 1983 — Torte JJ, Rebour B, Nettavong M, Genetet B. et al. [Enzymatic evaluation of blood donors]. Rev Fr Transfus Immunohematol 1983;26(5):503-16.

Trepo, 1981 — Trepo C. Les hépatites post-transfusionnelles : importance des virus non-A non-B. in Coopération internationale et dérivés sanguins (Talloires, juillet 1981). Lyon : Fondation Mérieux, 1982 ; 127-138

Trepo, 1982 — Trepo C. Les hépatites post-transfusionnelles : importance des virus non-A non-B. Progrès en hématologie 1982;3:105-112

Tsoukas & al., 1983 — Tsoukas C, Gervais F, Fuks A, et al. Immunologic dysfunction in patients with classic hemophilia receiving lyophilized factor VIII concentrates and cryoprecipitate. Can Med Assoc J 1983;129(7):713-7.

Tsoukas & al., 1984a — Tsoukas C, Gervais F, Fuks A, et al. Immunological dysfunction and persistent lymphadenopathy in patients with classic hemophilia. Scand J Haematol Suppl 1984;40:383-90.

Tsoukas & al., 1984b — Tsoukas C, Gervais F, Shuster J, Gold P, O'Shaughnessy M, Robert-Guroff M. Association of HTLV-III antibodies and cellular immune status of hemophiliacs. N Engl J Med 1984;311(23):1514-5.

Tsoukas, 1984 — Immune function in patients with hemophila. (abstract). 16th congress of the World Federation of Hemophila (Rio de Janeiro, August, 24-28, 1984

van den Berg & al., 1986 — van den Berg W, ten Cate JW, Breederveld C, Goudsmit J. Seroconver-

sion to HTLV-III haemophiliac given heat-treated factor VIII concentrate. Lancet 1986;1(8484):803-4.

Varnier & al., 1985 — Varnier OE, Melioli G, Merli A, et al. Evidence for a 1980 HTLV-III infection in a currently asymptomatic B hemophiliac in Italy. Jama 1985;254(11):1449-50.

Vilmer & al., 1984 — Vilmer E, Barre-Sinoussi F, Rouzioux C, et al. Isolation of new lymphotropic retrovirus from two siblings with haemophilia B, one with AIDS. Lancet 1984;1(8380):753-7.

Vyas, Cohen & Schmid, 1978 — Vyas GN, Cohen SN, Schmid R dds: Viral hepatitis : a contemporary assessment of etiology, epidemiology, pathogenesis, and prevention : proceedings of the Second Symposium on Viral Hepatitis, University of California, San Francisco, March 16-19, 1978. Philadelphia : Franklin Institute Press

Vyas & Perkins, 1982 — Vyas GN, Perkins HA. Non-B post-transfusion hepatitis associated with hepatitis B core antibodies in donor blood. N Engl J Med 1982;306(12):749-50.

Vyas & Blum, 1982 — Vyas GN, Blum HE. Non-B post-transfusion hepatitis associated with hepatitis B core antibodies in donor blood. N Engl J Med 1982;306(12):749-50.

Webster & al., 1977 — Webster WP, Blatt PM, Lesesne HR. Liver function tests in hemophiliacs. in Aronson DL ed.: Unresolved therapeutic problems in hemophilia. 1977 US Dpt of Health, NIH 77-1089 35-44.

Weintrub & al., 1982 — Weintrub P, Ammann J, Abrams DI et al. Altered T-cell immunity in hemophiliacs receiving frequent factor VIII concentrate. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1982;60(5) Suppl 1:211a.

Weiss, 1983 — Weiss AE. Immune abnormalities in transfused and non-transfused hemophiliacs. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1983;62(5) Suppl 1:118a.

Weiss, 1984 — Weiss R. Retroviruses linked with AIDS. Nature 1984;309(5963):12-3.

Weiss & al., 1985a — Weiss SH, Goedert JJ, Sarngadharan MG, Bodner AJ, Gallo RC, Blattner WA. Screening test for HTLV-III (AIDS agent) antibodies. Specificity, sensitivity, and applications. Jama 1985;253(2):221-5.

Weiss & al., 1985b — Weiss RA, Clapham PR, Cheingsong-Popov R, et al. Neutralization of human T-lymphotropic virus type III by sera of AIDS and AIDS-risk patients. Nature 1985;316(6023):69-72.

White & al., 1981 — White GC, 2nd, Zeitler KD, Lesesne HR, McMillan CW, Blatt PM. Chronic hepatitis in patients with hemophilia A and intermittently abnormal liver function tests. Annual meeting of the American Society of Hematology. Blood 1981 58(5) Suppl 1:213

White & al., 1982 — White GC, 2nd, Zeitler KD, Lesesne HR, et al. Chronic hepatitis in patients with hemophilia A: histologic studies in patients with intermittently abnormal liver function tests. Blood 1982;60(6):1259-62.

White & al., 1983 — White GC, 2nd, McMillan CW, Roberts HR et al. Abnormalities of T lymphocytes in hémophiliacs. 9th international congress on thrombosis and haemostatis. Thrombos Haemostas 1983;50(1):209

White & Lesesne, 1983 — White GC, 2nd, Lesesne HR. Hemophilia, hepatitis, and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1983;98(3):403-4.

White & al, 1986 — White GC, 2nd, Matthews TJ, Weinhold KJ, et al. HTLV-III seroconversion associated with heat-treated factor VIII concentrate. Lancet 1986;1(8481):611-2.

Wolff & al., 1984 — Wolff LJ, Borzy M, Kamoun M, Lovrien EW. Alteration of T-lymphocyte subpopulations in children, youth and adults with hemophilia A. Scand J Haematol Suppl 1984;40:375-7.

Wormser & al., 1983 — Wormser GP, Krupp LB, Hanrahan JP, Gavis G, Spira TJ, Cunningham-Rundles S. Acquired immunodeficiency syndrome in male prisoners. New insights into an emerging syndrome. Ann Intern Med 1983;98(3):297-303.

RESUME/SUMMARY

Ce travail est issu d'une réflexion de nature théorique sur les modes de structuration des processus de décision et d'action au sein des organisations, et d'une interrogation concrète sur les processus à l'œuvre dans le système français de la transfusion sanguine ayant conduit aux décisions de 1983-1985 qui ont fait l'objet de diverses procédures judiciaires (« affaires du sang contaminé »).

La réflexion théorique s'inscrit au confluent de l'analyse stratégique des organisations et de l'étude des processus de décision stratégique, et s'appuie sur le concept de paradigme stratégique de l'organisation. La recherche empirique se fonde sur une analyse historique très approfondie du réseau d'établissements de transfusion sanguine depuis la fin des années 1940 et de deux institutions importantes dans son environnement : l'Association française des hémophiles et le ministère de la Santé. Elle analyse aussi de façon très détaillée l'évolution des connaissances scientifiques sur les infections transmissibles par transfusion, et notamment les hépatites puis le sida.

Les résultats font apparaître le caractère particulièrement structurant des paradigmes stratégiques du réseau transfusionnel (où l'autonomie stratégique, technique et financière de chaque établissement émerge à la fois comme une valeur cardinale et comme une contrainte) et de l'Association française des hémophiles et de ses médecins conseils (qui privilégient, à partir du milieu des années 1970, des modes thérapeutiques dont les risques sont constamment minimisés, notamment auprès des hémophiles), alors que le ministère de la Santé se concentre sur les problèmes de régulation d'un système sur lequel il ne parvient pas à avoir prise. Par rapport à une approche judiciaire ayant privilégié une lecture très individualiste des responsabilités, la recherche met en évidence le poids d'un contexte structurel qui détermine largement les stratégies des acteurs, et illustre la pertinence heuristique du concept de paradigme stratégique.

Mots clés : Paradigme stratégique – Processus de décision – Transfusion sanguine – Hémophilie - « Affaire du sang contaminé »

This work is based on theoretical reflection about the way the decision and action processes are structured within organisations, and on an enquiry into the processes that led the French blood transfusion system to take a series of controversial decisions between 1983 and 1985. These decisions were responsible for multiple prosecutions ("French tainted blood scandal").

The theoretical work relies on the strategic analysis of organisations and on the strategic decision processes field; it uses the concept of the strategic paradigm of organisations. The empirical work is supported by an in-depth historical analysis of the French blood transfusion network since the end of the '40s, and of two of its partners: the Public Health Department and the French Haemophiliacs' Association. It includes a detailed analysis of the evolution of scientific knowledge in the field of blood transmissible infections, specifically viral hepatitis and AIDS.

The results show that strategic paradigms, identified by historical analysis, were highly instrumental in the decision-making processes of 1983-1985. Within the blood banks network, the strategic, technical and financial independence of each blood bank represented a deep cultural value and a real operational constraint. The French Haemophiliacs' Association and its medical counsellors actively promoted a new therapeutic approach to haemophiliacs, claiming the increased risk of infection was a fallacy. The Health Department had been focusing on the search for a way of regulating an autonomous transfusion system that had proven impossible to control. Compared to a judicial approach and its search for individual failures, this research highlights the importance of the structural context which largely determines the actors' strategies, and illustrates the heuristic relevance of the strategic paradigm concept.

Keywords : Strategic Paradigm – Decision Processes – Blood Transfusion – Haemophiliacs – "French tainted blood scandal"