



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 TOU3 2095

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GODRON Maylis

**CYCLE DE VIE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG
QUELLES SPECIFICITES ?**

Octobre 2022

Directeur de thèse : Professeur Florence TABOULET

JURY

Président : Pr. TABOULET, Florence
1er assesseur : Mme. ARELLANO, Cécile
2ème assesseur : Mme. TOUSSAINT, Isabelle
3ème assesseur : M. LE NY, Guillaume

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

A mon président de jury et directeur de thèse, Professeure Florence Taboulet, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour votre soutien tout au long de la rédaction de celle-ci. Merci pour votre aide et votre disponibilité malgré la distance. Je vous remercie également pour votre amitié.

A Madame Cécile Arrellano, je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Isabelle Toussaint, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, pour tes conseils.

A Guillaume Le NY, merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Je te remercie infiniment pour ta disponibilité et tes conseils.

A David Tredet, je te remercie de m'avoir encouragé et donné envie de faire ma thèse sur les médicaments dérivés du sang. Merci pour tous les conseils que tu m'as donné avant la rédaction de celle-ci.

A Marie-Christine Borrelly, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en m'acceptant comme alternante chez Octapharma. Cette thèse n'aurait probablement pas vu le jour sans l'opportunité que vous m'avez donné.

A Eurydice Madar, Sylvie Dantin et Mathilde Deslandes. L'équipe réglementaire m'a donné la chance de découvrir Octapharma et l'envie de rédiger ma thèse sur les MDS. Merci pour votre expérience et votre disponibilité qui m'ont permis d'évoluer dans les affaires réglementaires et de découvrir de nouveaux aspects de l'industrie pharmaceutique.

A tous mes collègues d'Octapharma, pour votre soutien et votre générosité tout au long de l'année.

A Jean-Paul Raffault, merci votre disponibilité et les discussions que nous avons eu concernant mon choix d'orientation vers l'industrie. Merci de m'avoir donné l'opportunité de faire un stage en contrôle qualité chez Pierre Fabre. Ce stage a été l'occasion pour moi de découvrir le domaine de la qualité et de vouloir en faire mon métier.

Je tiens également à remercier chaleureusement :

Maman, merci pour ton amour, ta joie de vivre, ta disponibilité et ta patience tout au long de mes études de pharmacie. Je te remercie de m'avoir encouragé à toujours donner le meilleur de moi-même et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Mes frères, sœurs et belle-sœur, Jean, Damien, Benoit, Claire et Camille. Merci pour les moments de joie et de difficultés que nous avons partagés tout au long de mes études.

Mes amis proches, et plus particulièrement Louis, Pauline, Marie et Xavier, pour votre soutien et votre présence pendant mes longues années d'études de pharmacie. Merci d'avoir été présents dans les hauts et les bas, votre amitié m'a porté tout au long de mes études et plus encore cette dernière année à Paris. Merci pour vos encouragements pour rédiger cette thèse !

L'équipe des Blaireaux : Lara, Marie-Sarah, Inès, Maëlle, Raphaël, Ambroise, Paul, Yves et Erwan pour tous les moments de joies que nous avons partagés aux quatre coins de la France pendant nos vacances. Hâte de vivre de nouvelles aventures !

Loubeiac, merci pour les nombreuses heures d'étude que j'ai pu faire chez vous, pour l'accueil toujours chaleureux de la maison.

Sybille et Lucile, merci pour votre amitié ! Quelle joie de vous avoir rencontré en Master 2, merci pour les bons moments que nous avons partagé à Saclay ! Merci pour

votre aide et votre soutien tout au long de cette dernière année. Vive notre fameux trio !

Agnès, merci pour les belles discussions que nous avons eu pendant mes études. Un grand merci pour tes conseils concernant mon orientation et qui m'ont mené vers le monde de la pharmacie. Sans toi, toute cette aventure n'aurait peut-être pas vu le jour ?

Sahra, ma « bibi » de TP, pour les 400 coups que nous avons faits en TP, à nos TP réussit, à nos TP plus ou moins bien réussit... Merci pour ton soutien tout au long des différents années de pharma. Et merci notamment pour les séances de natation à 7h00 du matin avant les cours d'anglais, j'en garde un sacré souvenir (dont une bronchite..)

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	4
SOMMAIRE	7
ABBREVIATIONS	11
INTRODUCTION	14
Partie I : L'histoire de la transfusion sanguine et de la fabrication des médicaments dérivés du sang.....	17
I. Le sang : une matière première atypique	17
A. La composition du sang.....	17
1. Généralités.....	17
2. Les éléments figurés du sang.....	18
a. Globule rouge.....	18
b. Plaquettes	18
c. Globules blancs.....	19
d. Le plasma.....	19
3. Compatibilité ABO	19
B. La transfusion sanguine : de ses débuts aux pratiques actuelles.....	21
C. L'affaire du sang contaminé.....	24
1. Présentation de l'historique de l'affaire du sang contaminé.....	24
2. Nouvelle organisation des agences françaises de sécurité sanitaire.....	27
3. La différenciation produit sanguin labile (PSL) et médicament dérivé du sang (MDS) ...	28
D. Les médicaments dérivés du sang et du plasmas et aires thérapeutiques.....	30
1. Catégorie des MDS	30
a. L'albumine.....	30
b. Les facteurs de la coagulation	30
c. Les immunoglobulines (Ig)	30
d. Les inhibiteurs de protéinases	31
e. Les colles biologiques	31
2. Aires thérapeutiques des MDS.....	31
a. L'immunologie	31
b. L'hémostase	32
c. La médecine d'urgence	33
E. Maladies transmissibles par le sang.....	34
II. Du don de sang, du don de plasma au médicament.....	36

A.	Le don de sang	36
1.	Le don de sang total.....	36
2.	Le don par aphérèse	37
B.	Le don de plasma	37
C.	Le don de plaquettes.....	38
D.	L'organisation des collectes des dons.....	38
E.	Fabrication des MDS.....	39
1.	Qualité de la matière première	40
a.	Normes de sélection des donneurs	41
i.	L'accueil du donneur	43
ii.	L'entretien médical	44
iii.	Le don / Le prélèvement.....	44
iv.	La collation et le repos du donneur.....	44
b.	Dépistage de chaque unité de plasma	44
c.	Dépistage génomique viral (DGV) sur mini pool.....	46
d.	Risques résiduels mineurs	46
e.	Cas particuliers : VHA, Parvovirus B19 et autres virus.....	47
2.	Procédé de fabrication	47
a.	Fractionnement industriel du plasma.....	47
b.	Nouveaux contrôles des lots de plasma industriel	48
c.	Méthode d'inactivation virale.....	48
i.	Traitements d'inactivation virale entre les étapes de fabrication.....	49
ii.	Traitements terminaux d'inactivation virale	50
d.	Méthode d'élimination virale : la nanofiltration	50
e.	Méthode contributive : la chromatographie	51
3.	Principe de validation de la réduction virale	52
Partie 2 : Cadre réglementaire et spécificité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des MDS		53
I.	Les autorités et les réglementations encadrant les MDS	53
A.	Au niveau mondial	53
1.	Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....	53
2.	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	54
B.	Au niveau européen	56
1.	La Commission européenne	56
2.	L'Agence Européenne des Médicaments (EMA).....	58

3.	La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM)	60
C.	Au niveau national	61
D.	Autres organisations intervenants sur les MDS	63
1.	L'association des protéines plasmatiques thérapeutiques (Plasma Protein Therapeutics Association, PPTA)	63
2.	L'association internationale du fractionnement du plasma	63
3.	L'Alliance européenne pour le sang	63
II.	Spécificités des MDS	64
A.	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	64
B.	Dossier Permanent du Plasma (DPP) (<i>Plasma Master File PMF</i>)	65
1.	Informations générales	66
a.	Liste des produits dérivés du plasma	66
b.	Stratégie globale de sécurité	66
c.	Logistique générale	67
2.	Informations techniques sur les matières premières	67
a.	Origine du plasma et traçabilité	67
b.	Qualité et sécurité du plasma	69
c.	Conditions de stockage et transport du plasma	71
C.	Libération des lots ou <i>Batch release</i>	72
D.	Traçabilité des MDS	76
E.	Particularités logistiques	78
F.	Plan de Gestion de Pénurie (PGP)	80
G.	Publicité en faveur des MDS	82
H.	Fixation du prix des MDS et tarification	83
	Partie 3 : Perspectives et avenir des MDS	87
I.	Vers un don de sang et de plasma rémunéré en France ?	87
A.	Les instances internationales et nationales	87
B.	Difficultés de la filière du don sang et du plasma	87
C.	Considérations concernant le don de sang et de plasma	90
1.	Le don de sang, un acte de solidarité et de citoyenneté	90
2.	Le don de sang et de plasma, un acte volontaire	90
3.	Le don sang, un acte non rémunéré en France	91
II.	Vers des médicaments recombinants ?	95
A.	Inconvénients des MDS	95
B.	Le développement de médicaments recombinants pour l'hémophilie A et B	96
C.	Avantage des recombinants	97

D.	Limites des recombinants.....	98
1.	L'hémophilie A.....	98
2.	L'hémophilie B.....	100
3.	Maladies hémorragiques congénitales rares.....	100
III.	Vers la thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie A et B ?.....	100
IV.	Hemlibra ®, un nouveau traitement prometteur.....	102
V.	Quelles évolutions pour le marché mondial et national ?.....	103
A.	Etat du marché mondial en 2020	103
1.	Les immunoglobulines polyvalentes (IVIG et SCIG).....	104
2.	L'albumine.....	104
B.	Etat du marché national en 2020	106
C.	Une augmentation de la demande.....	108
1.	Au niveau mondial	108
2.	Au niveau national	109
D.	Un déséquilibre entre l'offre et la demande.....	109
1.	Au niveau mondial	109
2.	Au niveau national	111
E.	Avenir du marché des MDS	113
1.	Au niveau mondial	113
2.	Au niveau national	115
VI.	Vers un circuit officinal ?.....	116
A.	La dispensation des MDS dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares	116
1.	Circuit actuel de la plupart des MDS	116
2.	Constitution d'un comité scientifique	119
B.	Evolution du circuit de dispensation	119
1.	Double circuit type « Hemlibra »	119
2.	Double circuit type « Covid 19 ».....	120
	CONCLUSION	123
	BIBLIOGRAPHIE	125
	ANNEXES.....	134

ABBREVIATIONS

ACD : Acide Citrique et de Dextrose
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AEMPS : Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
AFS : Agence française du sang
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOH : Angioœdème Hériditaire
ARN : Acide Ribonucléique
ASAP : loi d'Accélération et de Simplification de l'Action Publique
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BASG : Austrian Federal Office for Safety in Health Care
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution
BPL : Bonnes pratiques de Laboratoire
BPPV : Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
CAT : Comité des thérapies innovantes
CEE : Communauté Economique Européenne
CEPS : Comité économique des produits de santé
CGR : Concentrés de Globule Rouge
CHMP : Comité des médicaments à usage humain
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNTS : Centre National de Transfusion Sanguine
COMP : Comité des médicaments orphelins
CPD : solution de Citrate Phosphate Dextrose
CPDA : solution Citrate Phosphate Dextrose Adénine
CSP : Code de la Santé Publique
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CT : Commission de la Transparence
CTD : Common Technical Document
CVMP : Comité des médicaments à usage vétérinaire

DAF : Division Administrative et Financière
DGV : Dépistage Génomique Viral
DPP : Dossier Permanent du Plasma
EBA : European Blood Alliance
EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé
EFS : Etablissement Français du Sang
EMA : Agence Européenne des Médicaments
FDA : Food and Drug Administration
GIP : Groupement d'Intérêt Public
GR : Globule Rouge
HAS : Haute Autorité de Santé
HMPC : Comité des médicaments à base de plantes
HT : Hors Taxe
ICH : Conseil International pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain
Ig : Immunoglobuline
IgHN : Immunoglobulines Humaines Normales
INTS : Institut national de la transfusion sanguine
IPFA : International Plasma Fractionation Association
IPTD : Division TI et publications
ISBT : Société Internationale de Transfusion Sanguine
ISO : Organisation internationale de normalisation
ISS : Istituto Superiore di Sanità
LFB : Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
MCPS : Mélanges de Concentrés Plaquettaires Standards
MDS : Médicaments dérivés du sang
MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
NAT : Test d'Acide Nucléique
NIBSC : National Institute for Biological Standards and Control
NIL : Naczelna Izba Lekarska
NOMA : Norwegian Medicines Agency
OCABR : Official Control Authority Batch Release
OMCL : Official Medicines Control Laboratories
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies
PDCO : Comité pédiatrique
PE : Pharmacopée Européenne
PEI : Paul-Ehrlich-Institut
PGP : Plan de Gestion de Pénurie
PMF : Plasma Master File
PPTA : Plasma Protein Therapeutics Association
PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
PSL : Produit Sanguin Labile
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QAA : Quality Agreement Assessment
QBD : qualification Biologique du Don
RIVM : National Institute for Public Health and the Environment
S/D : Solvant / Détergent
SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
SIPPET : Study on Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers
SMR : Service Médical Rendu
SUKL : State Institute for Drug Control
SWISSMEDIC : Institut suisse des produits thérapeutiques
TNBP : Tri-n-butylphosphate
UE : Union Européenne
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHA : Virus de l'Hépatite A
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VWF : Facteur von Willebrand

INTRODUCTION

Docteur Gro Harlem Brundtland, ancien Directeur Général de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), a expliqué que « les médicaments ne sont pas une simple marchandise mais un bien public car ils ont une forte valeur sociale et ceux qui les prennent, comme ceux qui les prescrivent, ne sont pas en mesure d'en évaluer la qualité, l'innocuité et l'efficacité » (1).

En effet, le médicament n'est pas un produit anodin et c'est la raison pour laquelle en France il est défini par l'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP) comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». Cette définition précise permet de le différencier des autres produits que nous pouvons utiliser quotidiennement et va également de pair avec la réglementation qui l'encadre.

La réglementation encadrant le médicament est particulièrement développée et rigoureuse, tant au niveau national qu'au niveau européen. En effet, nous avons essuyé aux cours des soixante dernières années différents drames sanitaires tels que l'affaire du Distilbène dans les années 60, celle du talc Morhange en 1972, l'affaire de la Thalidomide qui a secoué les années 70 – 80 ainsi que l'affaire du sang contaminé, en 1991 qui a fortement secoué la France, l'Europe et les Etats-Unis. La législation encadrant la mise sur le marché des médicaments s'est donc étoffée au fur et à mesure pour éviter, prévenir et corriger les dysfonctionnements et erreurs du passé. C'est ainsi que différentes bonnes pratiques et lignes directrices ont été élaborées pour aider les laboratoires à respecter les législations en vigueur. En France différentes bonnes pratiques encadrent le médicament : les bonnes pratiques du laboratoire (BPL), les bonnes pratiques cliniques (BPC), les bonnes pratiques de fabrication (BPF), les bonnes pratiques de distribution (BPDG), les bonnes pratiques de pharmacovigilances (BPPV).

Pour obtenir les autorisations de mise sur le marché (AMM) nécessaires à la commercialisation des médicaments, les laboratoires doivent se conformer aux

législations en vigueur et soumettre leur dossier aux autorités compétentes. Ceci permet de garantir que les médicaments sur le marché sont efficaces, de qualité et que la balance bénéfice risque est favorable.

La mise sur le marché d'un médicament est un processus long et coûteux qui nécessite environ 15 années de travail (2). Nous pouvons distinguer deux grandes familles de médicaments : les médicaments chimiques, fabriqués à partir de substances actives d'origine chimique et via des processus industriels, et les médicaments biologiques, fabriqués à partir d'une source biologique, c'est-à-dire des organismes vivants, tels que des cellules ou des tissus vivants. Les médicaments chimiques sont les plus anciens (3). C'est à partir de 1970 que les entreprises du médicament se sont tournées vers l'ingénierie du vivant afin de fabriquer des médicaments biologiques, constituant ainsi de nouvelles générations de traitements. Les progrès des technologies d'extraction et de purification des substances biologiques ont entraîné des améliorations concernant la production de certains médicaments directement extraits des organismes vivants et notamment pour les médicaments dérivés du sang humain.

Les médicaments dérivés du plasma sanguin, communément appelés Médicaments Dérivés du Sang (MDS) sont des produits issus du fractionnement du plasma sanguin. Comme tout médicament, ils sont soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils ne peuvent être utilisés qu'après évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence européenne du médicament (EMA). Cependant, par leur processus de fabrication qui repose sur des collectes de sang et de plasma humain, ces médicaments présentent certaines spécificités en matière de qualité et de sécurité virale (4).

Chaque année, ce sont près de 118,5 millions de dons de sang qui sont collectés dans le monde (5). L'Etablissement Français du Sang (EFS) effectue chaque année près de 3 millions de prélèvements de sang total, de plasma et de plaquettes auprès de plus de 1,3 million de donateurs, dans le respect des principes du don éthique, qui garantissent le caractère bénévole, anonyme et gratuit du don. Après une

étape de qualification biologique ces prélèvements ont permis de traiter un million de patients en 2017 (6).

Il existe une vingtaine d'acteurs mondiaux spécialisés dans la fabrication et la commercialisation des médicaments dérivés du sang (MDS). En 2020, les 4 acteurs mondiaux les plus importants en termes de ventes sont CSL Bering, Grifols, Takeda et Octapharma. Il existe également un acteur français, le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) qui est le dixième acteur mondial dans les médicaments dérivés du sang en termes de vente en 2020 (7).

Quelles sont les spécificités des MDS par rapport aux médicaments conventionnels ? Quels sont les enjeux que ces médicaments doivent relever ?

Afin de répondre à ces questions, nous allons tout au long de cette thèse voir comment la sécurité et la qualité des MDS sont garanties dans le cycle de vie des MDS.

Nous allons au cours de cette thèse aborder dans un premier temps l'histoire de la transfusion sanguine ainsi que la fabrication des MDS. Au cours de cette partie nous aborderons le sang en tant que matière première atypique ainsi que la transformation du don de sang et du don de plasma en médicament.

Dans un second chapitre nous aborderons le cadre réglementaire et les spécificités que présentent les MDS, que ce soit en termes de Au cours de cette partie nous nous attarderons sur les autorités et les réglementations encadrant les MDS, puis nous verrons les spécificités des MDS.

Le dernier chapitre de cette thèse a pour but de présenter les perspectives et l'avenir des MDS. Dans une première partie nous nous questionnerons sur la rémunération du don de sang en France, puis nous nous interrogerons sur le remplacement des MDS par les médicaments recombinants, ensuite nous passerons en revue les évolutions possibles des marché mondial et national des MDS avant de finir sur l'évolution du circuit de dispensation vers un circuit officinal (2).

Partie I : L'histoire de la transfusion sanguine et de la fabrication des médicaments dérivés du sang

Le sang est une matière première atypique utilisée dans la fabrication des MDS. Attardons-nous tout d'abord sur les caractéristiques de cette matière première, ensuite nous verrons l'avènement de la transfusion sanguine qui fut malheureusement souillée par l'affaire du sang contaminé et qui permit tout de même la mise à en place d'une réglementation plus stricte des transfusions. Ensuite nous verrons comment le sang est transformé en médicament et comment la sécurité et la qualité sont assurées depuis le don jusqu'à la délivrance des MDS.

I. Le sang : une matière première atypique

Le sang est un fluide indispensable au fonctionnement du corps humain. Ce fluide circule dans les veines et les artères afin d'irriguer tous les tissus du corps humain. Il assure trois rôles fondamentaux : le transport, la protection et la régulation (8). En termes de transport, le sang permet l'apport en oxygène, en nutriments, en hormones, en eau aux différentes cellules de l'organisme. Il est impliqué dans le processus d'élimination en transportant certains éléments vers les reins ou les poumons. Son rôle dans la protection concerne la prévention des hémorragies et des infections. Enfin, son rôle dans la régulation de l'organisme se caractérise par le maintien du pH sanguin et de la volémie, la réserve en bicarbonate ainsi que la thermorégulation (9).

A. La composition du sang

1. Généralités

Le sang est un tissu composé de 45% d'éléments figurés et de 55% de plasma (9). Les éléments figurés du sang circulent dans le plasma et sont répartis en trois catégories de cellules différentes : les globules rouges, les globules blancs et les

plaquettes. Les éléments figurés du sang sont produits à partir de la moelle osseuse, ce phénomène s'appelle l'hématopoïèse. Les cellules proviennent d'une cellule pluripotente qui donnera ensuite deux lignées de cellules différentes : les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes.

Un adulte en bonne santé dispose d'environ cinq litres de sang, toutefois ce volume diffère selon le poids, le sexe et la taille de l'individu.

2. Les éléments figurés du sang

a. **Globule rouge**

Les globules rouges (GR), aussi appelés érythrocytes ou hématies, sont des cellules biconcaves dépourvues de noyaux, dont le cytoplasme est riche en hémoglobine. Cette protéine fixe l'oxygène et est responsable de la couleur rouge du sang. La membrane des globules rouges possède des protéines appelées antigènes qui déterminent l'appartenance aux différents groupes sanguins : A, B, AB et O (10). Les GR sont responsables du transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et du transport du gaz carbonique des tissus vers les poumons. Les GR sont les cellules majoritaires du plasma, il y a environ 5 millions par mm^3 de sang. La durée de vie des GR est de 120 jours.

b. **Plaquettes**

Les plaquettes, aussi appelées thrombocytes, sont des cellules qui sont également produites par thrombopoïèse au niveau de la moelle osseuse (11). Les cellules se fragmentent en plus petits éléments, les plaquettes ne sont donc pas des cellules entières mais uniquement des petits fragments.

Leur rôle est indispensable dans la coagulation en contribuant à l'arrêt des saignements, en prévenant et en arrêtant les hémorragies. Elles sont essentielles à l'hémostase, en effet, elles permettent de prévenir les hémorragies grâce à la coagulation. Il y a environ 250 000 à 300 000 plaquettes par mm^3 de sang. La durée de vie des plaquettes est de 7 jours. De nombreuses maladies sont liées à un défaut de plaquettes.

c. Globules blancs

Les globules blancs, aussi appelé leucocytes, sont des cellules volumineuses du sang qui ont la capacité de se mouvoir et de pénétrer les tissus. Ils sont produits par leucocytopoïèse dans la moelle osseuse. Il existe différents types de globules blancs : les granulocytes, les lymphocytes et les monocytes (12).

d. Le plasma

Le plasma est le liquide dans lequel baignent les éléments figurés du sang. C'est un mélange de plusieurs centaines de protéines, il a pour rôle de transporter les substances dans le corps (13). Le plasma est composé de 90% d'eau, de 7% de protéines tels que l'albumine, les immunoglobulines, le fibrinogène, et de 1,5% d'autres solutés tels que les électrolytes, les nutriments, des gaz, des vitamines des déchets.

3. Compatibilité ABO

Il existe plusieurs dizaines de systèmes antigéniques qui permettent de caractériser les cellules sanguines. Toutefois, les plus importantes pour la transfusion sont les systèmes ABO et Rhésus qui déterminent la comptabilité sanguine des individus (10).

Bien que la composition du sang soit la même d'un individu à l'autre, les groupes sanguins A, B, AB et O permettent de classer les individus afin de déterminer la comptabilité optimale lors des transfusions sanguines.

Le respect de la comptabilité des groupes sanguins est indispensable pour éviter un choc transfusionnel ou une destruction des globules rouges, appelée aussi hémolyse. Ainsi, si les anticorps anti-A (ou anti-B) du receveur se fixent sur les antigènes A (ou B) des globules rouges du donneur, ils provoquent l'agglutination de ces cellules, voire une hémolyse.

Une personne de groupe A contient dans son sang des anticorps dirigés contre l'antigène B. Il n'est donc pas possible de transfuser du sang de groupe B ou AB, au risque de voir apparaître une hémolyse ou un choc transfusionnel.

Une personne de groupe B contient dans son sang des anticorps dirigés contre l'antigène A. Il n'est donc pas possible de transfuser du sang de groupe A ou AB.

Une personne de groupe AB, portant les deux antigènes A et B sur leurs globules rouges, peut recevoir du sang de groupe A ou de groupe B.

Une personne de groupe O ne porte pas d'antigène sur ses globules rouges, son sérum contient donc des anticorps anti-A et anti-B, le groupe O ne peut donc recevoir que du sang de groupe O.

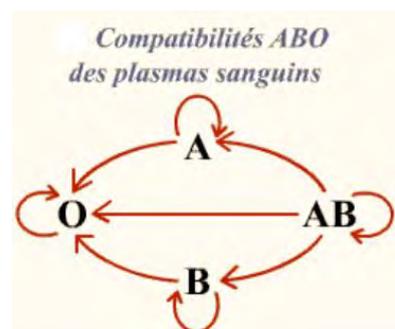
Ci-dessous, le tableau des comptabilités des groupes sanguins :

		DONNEURS							
		O+	O-	A+	A-	B+	B-	AB+	AB-
RECEVEURS	O+	●	●						
	O-		●						
	A+	●	●	●	●				
	A-		●		●				
	B+	●	●			●	●		
	B-		●				●		
	AB+	●	●	●	●	●	●	●	●
	AB-		●		●		●		●

Figure 1 : Tableau de compatibilité des groupes sanguins

Le donneur universel correspond au groupe O- car les individus n'ont aucun antigène présent sur la membrane de leurs globules rouges. Cependant, les personnes de groupe O ne peuvent recevoir du sang que du même groupe. Le receveur universel correspond au groupe AB+ car les individus possèdent des antigènes A et B qui sont compatibles avec les autres groupes.

Il est à noter que pour la transfusion de plasma, les règles de comptabilité sont inversées par rapport à celle des groupes sanguins. En effet, comme l'illustre la figure 2, le donneur universel correspond au groupe AB et le receveur universel correspond au groupe O (14).



B. La transfusion sanguine : de ses débuts aux pratiques actuelles

L'histoire de la transfusion sanguine débute en 1670 un jeune médecin parisien, Jean-Baptiste Denis, tente de soigner un malade mental par transfusion de sang de veau (15). Le décès du patient conduit le Parlement à interdire toute transfusion en France. Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle, grâce aux travaux de James Blundell, obstétricien anglais, que de nouvelles avancées dans ce domaine ont pu avoir lieu. Il réussit la première transfusion de sang humain et pose les jalons de cette science (16) : les instruments qu'il invente trouvent aujourd'hui leur expression moderne en seringue, avec des modifications tout de même. Il est le premier à établir que : seul le sang d'une même espèce peut être utilisé, le sang ne perd aucune de ses propriétés vivifiantes lorsqu'il passe dans un instrument, le sang de n'importe quelle artère est satisfaisant, le sang veineux est tout aussi satisfaisant que le sang artériel, le sang ne doit pas être injecté trop rapidement, une injection d'air n'est pas nécessairement fatale.

Cependant, un des obstacles qu'il rencontre, ainsi que ces confrères, concerne la coagulation du sang. La transfusion reste une science dangereuse, tous les patients ne survivent pas aux transfusions.

En 1901, le biologiste et médecin autrichien Karl Landsteiner découvre le système des groupes sanguins ABC (ultérieurement appelé ABO) (17).

Comme nous l'avons vu dans la partie A.4, la découverte par Landsteiner constitue la base du système moderne de classification des groupes sanguins.

Bien que cette découverte soit capitale, elle n'a eu d'impact transfusionnelle qu'à partir de 1907, le professeur Ludvig Hektoen propose alors de choisir un donneur du même groupe sanguin que le receveur pour réduire le risque transfusionnel. Malgré ces découvertes encourageantes, l'obstacle majeur concernant la coagulation du sang est un véritable frein pour la pratique transfusionnelle. En effet, dès que ce dernier est prélevé de l'organisme sa coagulation empêche sa conservation.

Avant 1914, différentes méthodes de transfusion étaient pratiquées. Tout d'abord les méthodes chirurgicales, directes ou semi-directes, c'est-à-dire que la transfusion

se faisait de bras à bras entre le donneur et le receveur. L'inconvénient de ces méthodes est qu'elles étaient longues et donc inadaptées à l'urgence transfusionnelle (17). Des méthodes non chirurgicales, plus rapides, faciles à mettre œuvre, qui provoquaient moins de lésions vasculaires et qui permettaient une meilleure évaluation du volume perfusé, étaient également utilisées. Cependant, elles n'étaient pas beaucoup utilisées avant 1914, c'est l'arrivée de la guerre qui permit leur expansion.

Dans une volonté de sauver des vies, la première guerre mondiale a permis d'avancer sur les problèmes de coagulation du sang (18). On observe à cette période les premiers prélèvements de sang avec du citrate ce qui permet de limiter la coagulation. L'action des sels de sodium, phosphate, oxalate et de citrate était connue et utilisée chez l'animal à des fins expérimentales mais la peur de la toxicité de ces produits freina leur utilisation chez l'homme (17).

Les principales indications transfusionnelles étaient centrées sur les hémorragies viscérales et les hémorragies traumatiques avec état de choc. A l'époque, la maîtrise du risque infectieux transfusionnel est alors quasi nul. Etaient exclues des dons, les personnes manifestement infectées (17).

En 1915, à l'institut Rockefeller, Peyton Rous et Joseph Turner mirent au point leur milieu de protection et de conservation des hématies : une solution saline isotonique citratée et glucosée (10) qui permet de conserver le don de sang jusqu'à 5 jours. Plus tard, c'est au tour de Loutit et Mollison de développer la première solution anticoagulante de l'ère moderne : une solution d'acide citrique et de dextrose (ACD) (19). L'ACD a permis d'allonger la durée de vie du sang réfrigéré à 21 jours. Cet anticoagulant fut largement utilisé jusqu'en 1960 puis il fut remplacé par des solutions de citrate, phosphate, dextrose (CPD) et de citrate, phosphate, dextrose, adénine (CPDA), qui ont allongé les durées de conservation de 35 jours et de 42 jours respectivement.

Toujours pendant la période de guerre de 1914-1918, la notion de « banque de sang » se développe avec la création de réseaux de solidarité avec le premier règlement pour être donneur de sang. Le premier centre de transfusion sanguine est créé en 1928 par le Docteur Arnault Tzanck à l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Envoyé au front, il prend conscience de l'importance des transfusions. Après la guerre il crée le premier centre de transfusion et sensibilise la population à l'importance de donner son sang (20).

Au début des années 40, le professeur Cohn et son équipe à la Harvard Medical School sont les pionniers du fractionnement du plasma humain (21). Ils mirent au point une méthode pour séparer les protéines du plasma, tels que l'albumine ou les IgG, pour obtenir des fractions plasmatiques concentrées et stables afin de traiter les soldats blessés ou brûlés. Ils mirent au point une méthode qui permit d'isoler, de purifier et de concentrer des préparations d'albumine. La méthode développée est une succession d'étapes de précipitation par de l'éthanol à basse température associé à des changements de pH suivie d'une étape de séparation par centrifugation ou filtration (22). Une des propriétés des protéines du plasma fut mise en évidence par Arne Tiselius en 1937 et a conduit à l'électrophorèse, qui est une technique permettant de déplacer des ions sous l'effet d'un champ électrique. En effet, l'électrophorèse est une méthode qui s'appuie sur la charge électrique des protéines du plasma humain. Chaque protéine a une charge électrique différente mais constante.

L'albumine a été la première protéine produite à partir de la méthode de Cohn appelée aussi « technique de Cohn méthode 6 ». Au cours des dernières années, la complexité du processus de fractionnement a augmenté avec l'introduction de la chromatographie pour séparer les protéines des autres fractions. La technique de chromatographie a été introduite dans les années 1960 mais elle ne fut réellement utilisée qu'à partir de la fin des années 80 (22).

C'est dans les années 50 que le développement industriel du fractionnement a débuté aux Etats-Unis, et en Europe avec ARMOUR, l'institut Mérieux et la croix rouge suisse.

Les deuxièmes dérivés plasmatiques à être extraits sont les immunoglobulines. L'immunoglobuline G polyclonale est la protéine la plus rentable du plasma et constitue le moteur de l'industrie du fractionnement. La technique à l'alcool, dénaturant partiellement les sites actifs des fragments cristallisables, retarde l'utilisation sous forme intraveineuse des immunoglobulines. De plus l'IgG ayant un point isoélectrique très proche de la physiologie du plasma, elle est instable à pH 7. La digestion pepsique en milieu acide permet, dans les années 70, de fabriquer des IgG IV. Cependant, une étape de lyophilisation était nécessaire pour assurer la stabilité des IgG, cette lyophilisation entraîna la formation d'agrégats et qui était problématique pour la perfusion des IgG.

Des techniques séparatives plus modernes ont été développées et sont toujours utilisées à l'heure actuelle.

L'innovation et la recherche dans le secteur du plasma permettront à l'industrie du plasma de rester performante et compétitive par rapport aux produits recombinants. Certains fabricants de plasma ont déjà acquis des compétences dans le domaine des produits recombinants et ont conclu des alliances avec des entreprises biopharmaceutiques innovantes (23).

C. L'affaire du sang contaminé

1. Présentation de l'historique de l'affaire du sang contaminé

C'est au début des années 1980 que les premiers cas de sida font leur apparition (24). Tout d'abord décrit aux Etats-Unis comme une pneumonie rare qui touche des homosexuels et des toxicomanes en Californie, le virus est ensuite identifié et appelé Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) par l'équipe du Professeur Luc Montagnier, en 1983. Bien que les premiers cas de Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA) soient observés en 1981, ce n'est que quelques années plus tard que le mode de transmission est établi.

La première infection chez un patient hémophile est déclarée par l'agence épidémiologique fédérale des Etats-Unis en janvier 1982. Cette même année, il est évoqué qu'une contamination par voie sanguine pourrait être possible. Le 9 juin 1983 une étude est réalisée par le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) et met en évidence « le caractère gravissime de ce syndrome et l'absence de test de détection approprié », le rapport précise également qu'il n'existe aucun traitement et que la maladie a un taux de mortalité qui dépasse largement 70%. Ainsi le rapport recommande de rechercher les donneurs à risques et une utilisation prudente des fractions coagulantes.

Le 20 juin 1983, une circulaire ministérielle recommande d'éliminer les donneurs à risque lors des collectes de sang (25).

Cette circulaire est suivie par une recommandation qui sera adoptée le 26 juin 1983 par le conseil des ministres du Conseil de l'Europe. Fin 1983, l'OMS recense 267

cas de sida dans les pays membre de la Communauté Economique Européenne (CEE), la France aurait été en tête avec 92 cas.

En 1984, le lien entre le SIDA et les transfusions sanguines est établi, et il est montré que le chauffage des extraits de plasma, destinés aux patients hémophiles, permet d'inactiver le virus. Il est apparu que l'épidémie s'est diffusée probablement par les produits sanguins administrés aux patients hémophiles en vue de prévenir le risque hémorragique. Les recommandations de la circulaire 1983 de la direction générale de la Santé, qui est rappelée par une nouvelle circulaire en 1985, n'auraient pas été respectées par les centres de transfusion sanguine. Ces derniers auraient continué à collecter du sang sans assurer une sélection suffisante des donneurs (25).

L'utilisation par les hémophiles de produits sanguins chauffés et débarrassés du virus du sida, apparaît comme étant indispensable dès 1985, cependant le CNTS tarde à mettre en œuvre une technique permettant d'inactiver le virus par chauffage et refuse d'importer du sang de l'étranger. La France, au début de l'année 1985, est en possession de stocks de produits sanguins qui sont presque entièrement contaminés. Les stocks de produits non chauffés sont laissés en circulation ; ils cesseront d'être remboursés à partir du 1er octobre 1985.

L'OMS recommande le dépistage du VIH chez les donneurs de sang mais ce dépistage n'est pas encore rendu obligatoire en France. S'en suit une bataille pour obtenir le brevet pour ce test de dépistage, les deux laboratoires qui s'affrontent sont le laboratoire américain Abbott et le laboratoire français Diagnostics Pasteur. Le dossier d'enregistrement est déposé par le laboratoire Abbott le 11 février 1985, celui du laboratoire Diagnostics Pasteur le 28 février 1985. Le 9 mai 1985, lors d'une réunion interministérielle, il est décidé que le dépistage des donneurs de sang sera repoussé encore quelques temps. Il semblerait que les autorités publiques, en vue de garantir la prééminence de son test sur le marché français, auraient retardé la mise en place du dépistage obligatoire des donneurs de sang. Le test de Pasteur est homologué en France le 21 juin 1985, suivi par celui d'Abbott le 24 juillet. Un arrêté rend le dépistage obligatoire sur tous les dons de sang le 1er août 1985.

En août 1986, un rapport du CNTS reconnaît qu'un hémophile sur deux a été contaminé par le VIH ou par l'hépatite, soit près de 2 000 personnes sont touchées.

Les premières plaintes sont déposées en France devant les tribunaux civils par des patients hémophiles à partir de 1988. L'affaire du sang contaminé éclate au grand jour le 25 avril 1991 : une journaliste, Anne-Marie Casteret, révèle lors de *l'Evènement*

du jeudi que « le CNTS a sciemment distribué de 1984 à 1985 des produits sanguins contaminés à des hémophiles » (24).

Le procès s'ouvre le 22 juin 1992, quatre médecins sont accusés, parmi eux figure l'ancien directeur du CNTS : Michel Garretta. C'est ensuite au tour de Georgina Dufoix, ancienne ministre des Affaires sociales, Laurent Fabius, ancien premier ministre et Edmond Hervé, ancien secrétaire d'Etat, d'être poursuivis. Laurent Fabius et Georgina Dufoix sont relaxés, quant à Edmonde Hervé il est condamné pour négligence.

La Cour de cassation confirme en 2003 le non-lieu en faveur des trente personnes poursuivies, médecins prescripteurs ou conseillers ministériels mis en examen. Le dossier de l'affaire du sang contaminé est alors clôturé.

Voici une frise chronologique qui permet de récapituler les points majeurs de cette affaire :

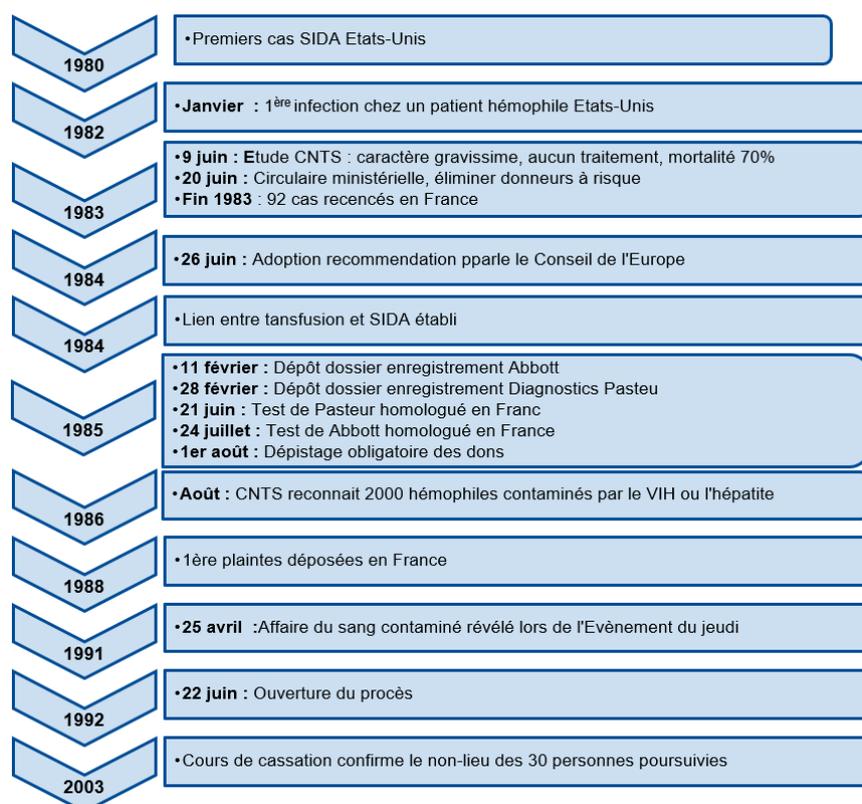


Figure 3 : Frise chronologique des faits marquants de l'affaire du sang contaminé.

2. Nouvelle organisation des agences françaises de sécurité sanitaire

À la suite de l'épidémie de SIDA et de l'affaire du sang contaminé, le dispositif français de prélèvement du sang et des produits sanguins a été profondément restructuré durant les années 1990 (26). La notion de sécurité sanitaire est forgée. En effet, l'affaire du sang contaminé a mis en évidence les conséquences dévastatrices de l'absence, en France, d'une culture de santé publique. Cette dernière aurait pu, au début de l'épidémie, éviter la multiplication des contaminations par le virus du sida. Il est à noter qu'en France, le taux de contaminations post-transfusionnelles aurait été supérieur à celui des autres pays.

En 1992, une réforme de la transfusion sanguine est réalisée : les structures et les réglementations ont été réorganisées et les missions des différents acteurs ont été redéfinies. Cette nouvelle réforme du système de transfusion aboutit à la loi 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. Cette loi entraînera une réorganisation totale des institutions et de la réglementation en France¹.

Le renforcement de la sécurité sanitaire s'est, dans un premier temps, traduit par la séparation des missions, auparavant réunies au sein du CNTS, entre trois opérateurs : l'Agence française du sang (AFS), devenue ensuite l'Etablissement français du sang (EFS), le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) et l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS) (6). L'AFS est chargée de s'occuper de la transfusion sanguine. L'EFS est placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé et a pour missions de veiller à la satisfaction des besoins des établissements de santé en matière de produits sanguins labiles (PSL) destinés à la transfusion. L'EFS a également le monopole de la collecte du sang et des produits sanguins en France. En outre, il assure l'approvisionnement du LFB en plasma destiné à la fabrication de médicaments. Le LFB est chargé de la fabrication des médicaments obtenus par fractionnement du plasma humain. Il a pour mission de

¹ Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.

fractionner en priorité le plasma issu du sang ou de ses composants collectés par l'EFS et de distribuer prioritairement sur le territoire français les médicaments qui en sont issus, pour satisfaire les besoins nationaux².

3. La différenciation produit sanguin labile (PSL) et médicament dérivé du sang (MDS)

La loi 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament pose également les premiers jalons des principes éthiques du don de sang. Cette loi définit et règlemente toutes les étapes du don de sang jusqu'à la fabrication des dérivés sanguins. Cette loi introduit également une distinction entre les produits sanguins labiles (PSL) et les MDS, qui seront donc soumis à un encadrement plus strict (27).

Selon le décret n°95-566 du 24 janvier 1994, les PSL relèvent du domaine de la transfusion sanguine, ils sont soumis à un système d'hémovigilance et de traçabilité. Selon le décret n°95-566 du 6 mai 1995, les MDS dont la fabrication est confiée à un laboratoire pharmaceutique sont soumis à un système de pharmacovigilance et de traçabilité sous la responsabilité du pharmacien.

Ainsi, est considéré comme un médicament « tout médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants. Ils sont soumis au présent titre, sous réserve des dispositions spécifiques qui leur sont applicables. Ils comprennent notamment :

- Les médicaments issus du fractionnement du plasma ;
- Le plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel, dont l'autorisation de mise sur le marché respecte l'article L.5121-11 du présent code et dont la collecte et la qualification biologique respectent les exigences prévues par la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil, du 27 janvier 2003, établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et

² Article L. 5124-14 du code de la Santé publique (CSP)

la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE. »³.

Puisqu'ils sont qualifiés de médicaments, pour toute commercialisation, il est nécessaire qu'ils aient obtenu une AMM ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Les caractéristiques principales des MDS, par rapport aux autres produits dérivés du sang, sont les suivantes :

- Une durée de conservation plus longue (de un à trois ans)
- Une inactivation virale lors du processus de fabrication
- Une fabrication à partir de plusieurs milliers de dons (5 000 à 40 000 dons par pool)
- Ils sont sous la responsabilité de l'ANSM, la pharmacovigilance s'applique.

Les PSL, quant à eux, sont des produits issus d'un don de sang et ils sont destinés à être transfusés à un patient (28). En France, ils proviennent exclusivement de donneurs bénévoles. Le prélèvement, la préparation, la qualification biologique et la distribution aux établissements de santé des PSL relèvent du monopole de l'EFS. Le sang est recueilli dans une poche et il va permettre la fabrication de plusieurs produits :

- Les concentrés de globules rouges (CGR), obtenus après centrifugation de sang « total », ils sont conservés pendant 42 jours à une température comprise entre +2 - +6°C.
- Les concentrés de plaquettes, obtenus soit à partir d'un don de sang total ou soit à partir d'un don en aphérèse. Il existe deux types de produits, les mélanges de concentrés plaquettaires standards (MCPS) issus de 5 à 6 donneurs de sang. Les concentrés de plaquettes standards (MCPS) sont conservés pendant 7 jours sous agitation constante et à une température comprise entre +20 - +24 °C.
- Le plasma sanguin, obtenu soit à partir d'un don de sang ou soit à partir d'un don par aphérèse. Le plasma est conservé pendant une durée maximale d'un an après la date de prélèvement à une température qui est inférieure ou égale à - 25°C.

³ Article L. 5121-1 alinéa 18 du Code de la Santé Publique (CSP)

Les PSL sont donc des produits qui ont pour caractéristiques principales une durée de conservation courte (de quelques jours à un an), une fabrication à partir d'un nombre restreint de donneurs et ils sont sous la responsabilité de l'EFS, l'hémovigilance s'applique.

D. Les MDS et aires thérapeutiques

1. Catégorie des MDS

Plus d'une centaine de protéines sont présentes dans le plasma, toutes ne sont pas utilisées comme MDS. Aujourd'hui, il existe 5 catégories de médicaments dérivés du sang : l'albumine, les immunoglobulines (Ig), les facteurs de la coagulation, les inhibiteurs des protéases et les colles biologiques.

a. L'albumine

L'albumine est indiquée dans la prise en charge des angiocardigraphies, des hyperbilirubinémies, des hypo-albuminémies, des hypovolémies, de la maladie de Crigler-Najjar, ainsi que pour les scintigraphies et les ventriculographies (29).

b. Les facteurs de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont indiqués dans le traitement des anomalies de l'hémostase qui peuvent être des anomalies constitutionnelles (transmises génétiquement) ou des anomalies acquises (développées lors d'un contexte clinique). Ces anomalies peuvent se traduire par un déficit en activateurs de la coagulation (déficits des facteurs) ou en déficit en inhibiteurs de la coagulation (27).

c. Les immunoglobulines (Ig)

Les Ig sont divisées en deux catégories, les Ig polyvalentes et les Ig spécifiques. Les immunoglobulines polyvalentes sont indiquées dans le traitement substitutif

immunitaire primitif ou secondaire ou dans le traitement immunomodulateur (27). Certaines des Ig s'administrent par voie intra-veineuses, d'autres par voie sous-cutanée.

d. Les inhibiteurs de protéinases

Les inhibiteurs de protéinases tels que l'alpha-1 antitrypsine ou encore les inhibiteurs de la C1 estérase. Un déficit quantitatif ou fonctionnel en inhibiteur C1-estérase est responsable de l'angioœdème héréditaire (AOH). La symptomatologie clinique découle de la production en trop grande quantité de bradykinine, qui est un puissant vasodilatateur (27).

e. Les colles biologiques

Les colles biologiques sont réservées à un usage local, elles sont utilisées en chirurgie pour leurs propriétés hémostatiques et adhésives (27). En fonction de leurs indications, contre-indications et des interventions, les colles biologiques et autres hémostatiques chirurgicaux sont utilisées par le chirurgien afin d'améliorer l'hémostase ou la cicatrisation, de renforcer les sutures, de permettre l'adhérence de tissus distincts ou d'assurer l'étanchéité, en traitement adjuvant lorsque les techniques conventionnelles per opératoires sont insuffisantes.

2. Aires thérapeutiques des MDS

Les MDS sont présents dans trois grandes aires thérapeutiques : l'immunologie, l'hématologie ainsi que la médecine d'urgence.

a. L'immunologie

L'immunologie est la première aire thérapeutique dans laquelle nous retrouvons les MDS. Les immunoglobulines, appelées aussi anticorps, sont des protéines plasmatiques qui participent à la défense immunitaire de l'organisme et qui ont une fonction dans la régulation de l'immunité (27). Les immunoglobulines humaines

normales sont utilisées dans deux grands types d'indication : en traitement substitutif ou en traitement immunomodulateur.

Le traitement substitutif est indiqué dans le cas d'un déficit immunitaire (DI) qui peut être provoqué par l'absence ou la défaillance d'un des composants du système immunitaire. Ce DI peut être primaire (ou primitif), c'est-à-dire d'origine génétique, dans ce cas les Ig constituent le traitement étiologique. Ce DI peut être secondaire, c'est-à-dire provoqué par un agent ou un facteur extérieur, dans ce cas, le traitement par Ig doit rester temporaire et être réévalué régulièrement au vu des infections et du taux d'IgG sérique.

Le traitement immunomodulateur est indiqué pour le traitement de maladies auto-immunes et / ou inflammatoires, généralement après échec des traitements conventionnels (27).

b. L'hémostase

Les MDS sont très présents dans le domaine de l'hémostase, plus particulièrement dans les troubles rares de la coagulation. Ces troubles proviennent soit d'un déficit quantitatif soit d'un déficit qualitatif en facteurs de la coagulation avec souvent une origine génétique.

L'hémophilie A est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en facteur VIII (facteur anti-hémophilique A). La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, ce sont donc les hommes qui sont classiquement atteints de la maladie et ce sont les femmes qui la transmettent. La prévalence de cette maladie est globalement de 1 / 5 000 naissances de garçons hémophiles répartis de façon similaire dans le monde. La gravité de la maladie est corrélée à la sévérité du déficit. Les épisodes hémorragiques sont articulaires et musculaires. Le traitement pour être substitutif par l'apport du facteur VIII déficitaire ou non substitutif (27).

L'hémophilie B est également une maladie hémorragique héréditaire, mais cette fois-ci liée à un déficit en facteur IX (facteur anti-hémophilique B). La transmission de cette maladie est récessive liée à l'X. La prévalence de la maladie est de 1 / 30 000 naissances de garçons. La gravité de la maladie est également corrélée à la sévérité du déficit. Le traitement repose essentiellement sur l'utilisation de FIX soit en curatif à

la demande, soit en prophylaxie par administrations régulières de ces médicaments (27).

Une autre maladie, qui est traitée par les MDS, est la maladie de Willebrand. C'est une maladie hémorragique qui est liée à un déficit constitutionnel quantitatif (type 1) et/ ou qualitatif (type 2) en facteur von Willebrand (vWF). Cette maladie entraîne un trouble de l'hémostase primaire et ensuite un trouble de la coagulation. Le facteur Willebrand permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, le transport et la stabilité du facteur VIII. La prévalence de tous les types de maladie de Willebrand confondus est égale à 1%. Les formes symptomatiques sont plus rares, 1 pour 10 000. La prévalence de la maladie de Willebrand de type 3, forme la plus sévère cliniquement, est estimée à 1 pour 1 million d'habitants. Une classification des différentes formes de la maladie existe pour orienter le diagnostic, le traitement et l'information génétique des patients. Les deux sexes sont atteints dans la même proportion, les formes symptomatiques sont plus fréquentes chez les femmes à cause du défi hémostatique que représentent les règles, la grossesse et l'accouchement (27).

c. La médecine d'urgence

Les MDS sont indiqués pour la prise en charge de patients qui sont en situation critique : hypovolémie, hémorragie sévère, expansion volémique, thrombose et ayant des déficits importants en protéines essentielles (30).

On trouvera dans cette aire thérapeutique des concentrés de complexe thrombotique ou PPSB (déficience en facteurs de la coagulation II, VII, IX et X) ainsi que des concentrés de fibrinogène et d'albumine.

L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma, 80% de la pression oncotique lui est attribuable. Elle joue un rôle central dans la distribution des fluides dans l'organisme. Elle joue également un rôle dans le transport des acides gras, des hormones, des toxines / métabolites et participe à la pharmacocinétique de nombreux médicaments (27).

Le fibrinogène intervient dans la dernière étape de la coagulation comme précurseur soluble de la fibrine. Il est indispensable à l'agrégation plaquettaire. L'administration de fibrinogène humain peut corriger temporairement un défaut de coagulation chez les patients qui sont porteurs d'un déficit en fibrinogène

(hypofibrinogénémies sévères acquises). Les hypofibrinogénémies acquises peuvent survenir dans des situations d'hémorragies massives (HPP ou polytraumatisés par exemple) ou d'altération de la synthèse hépatique du fibrinogène (27).

E. Maladies transmissibles par le sang

De nombreux agents pathogènes, transmissibles par le sang, sont responsables de maladies. Ces maladies peuvent provenir de virus, de bactéries, de parasites et agents non-conventionnels (appelés également prions). Cependant, les bactéries, les parasites, ainsi que les virus intracellulaires ont moins de probabilité d'être transmis dans les produits dérivés du plasma (22). En effet, ils sont soit détruits par des étapes de congélation, soit éliminés par des étapes de filtration pendant le procédé de fractionnement du plasma, ils ne présentent donc à priori pas un risque d'infection majeur.

En revanche, il reste tout de même un nombre important de virus ayant un risque avéré de transmission. Ces virus pathogènes, à transmission plasmatique, incluent le VIH, le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus du Nil (WNV), le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19 (B19).

Infectious agent	Blood establishment		Plasma fractionator				
	Donor screening (exclusion criteria)	Individual serologic testing	Mini-pool NAT*	Manufacturing pool testing‡	Viral inactivation treatments	Removal by purification steps‡	Removal by nanofiltration§
HIV I and II	Questionnaire	Anti-HIV 1 and 2	Yes	Anti-HIV 1 and 2; HIV NAT	+	(+)	+
HBV	Questionnaire	HBsAg	Yes	HBsAg; HBV NAT	+	(+)	+
HCV	Questionnaire	Anti-HCV	Yes	Anti-HCV; HCV NAT	+	(+)	+
Hepatitis delta virus	(questionnaire)	ND	ND	ND	+	(+)	+
HAV	ND	ND	Yes	HAV NAT	±	(+)	+
Hepatitis E virus	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
Hepatitis G virus	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
TT virus	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
B19	ND	ND	Yes	B19 NAT	±	(+)	+
WNV	ND	ND	ND	ND	+	(+)	+
vCJD	Questionnaire	ND	Not relevant	ND	Not relevant	(+)	(+)

+ Indicates major contribution to safety; ±, contribution depends on type of treatment; ND, not done (or test not available).

*Performed by most fractionators.

‡Mandatory in Europe for HCV.

‡May contribute to viral clearance but does not necessarily result in robust and consistent removal.

§For small viruses, robust removal is achieved by narrow pore size membranes (≤ 20 nm).

||Expected contribution based on experimental studies using spiked TSE agents, in the absence of information of the biological nature of the TSE-human plasma associated agent.

Table 1 : Mesures prises pour prévenir la transmission des agents infectieux des produits issus du fractionnement plasmatique.

Les MDS doivent être sécurisés en vue de leur utilisation. Quel que soit leur niveau de pathogénicité, tous les virus sont considérés comme des impuretés à surveiller et éliminer. C'est pourquoi lors de la fabrication des MDS des mesures sont prises et considérées efficaces contre les virus enveloppés comme le VIH, le VHB et le VHC et pour le virus non enveloppé VHA. Les mesures prises peuvent être d'une utilité limitée contre les virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19. Une infection par le parvovirus B19 peut être grave pour les femmes enceintes (infection fœtale) et pour les personnes immunodéprimées ou présentant une érythroïèse accrue (par exemple anémie hémolytique). Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée chez les patients qui reçoivent régulièrement ou de manière répétée des produits à base d'antithrombine dérivée du plasma humain (31).

II. Du don de sang, du don de plasma au médicament

Les MDS ayant pour matière première le sang humain, la toute première étape de leur fabrication consiste à récolter le sang grâce aux dons. Différents dons existent et les critères pour être donneur de sang varient en fonction des pays.

A. Le don de sang

Il existe différentes manières de donner son sang : soit en procédant à un don de sang total soit en procédant à un don par aphérèse.

1. Le don de sang total

Le don de sang total est le don le plus répandu. Il consiste à prélever en même temps tous les composants du sang (GR, plasma et plaquettes) pour les séparer ensuite (32). C'est un prélèvement de 400 à 500 mL de sang veineux prélevé aseptiquement dans une poche de recueil. Chaque prélèvement permet de préparer un concentré de globule rouge, un concentré de plaquettes standard et une unité de plasma (33). Il est utilisé pour les transfusions sanguines et la recherche médicale. Cependant cet acte ne suffit pas à assurer la totalité des besoins, en plaquettes notamment.

En France pour faire un don de sang total il faut être âgé entre 18 et 70 ans (34). Le donneur doit peser au minimum 50 kg. Il faut compter 1h pour un don (entretien pré-don, repos et collation) mais la durée du prélèvement dure en lui-même entre 7 et 10 minutes. Les globules rouges sont conservés pendant 42 jours. Il faut respecter un délai 8 semaines minimum entre deux dons de sang total. Les femmes ne peuvent donner leur sang que 4 fois sur les 12 derniers mois, les hommes 6 fois.

De 1983 à 2016, le don du sang était interdit aux hommes homosexuels. La loi a changé en juillet 2016, elle leur permettait donc de donner leur sang mais cette possibilité de donner leur sang restait soumise jusqu'en 2019 à une période d'abstinence sexuelle fixée à un an. Cette période d'abstinence a ensuite été réduite à 4 mois en 2019. Depuis le 16 mars 2022, les hommes ayant des relations homosexuelles ne sont plus tenus de respecter une période d'abstinence pour donner

leur sang. En effet, un arrêté publié au Journal officiel du 13 janvier 2022 supprime toute référence au genre des partenaires sexuels dans la sélection des candidats au don (35).

2. Le don par aphérèse

L'aphérèse est un procédé qui permet de prélever, via une machine, un seul ou plusieurs des composants sanguins en fonction des besoins. Pour ce faire, un anticoagulant est injecté au donneur afin d'éviter que le sang ne coagule (36). Ensuite le sang du donneur est séparé en ses différents composants sur un automate relié au bras du donneur. La séparation se fait par centrifugation sur la machine. Les composés qui ne sont pas recherchés sont restitués au donneur, seul le composé recherché est recueilli.

Ce procédé permet de prélever des quantités de plasma et de plaquettes plus importantes que lors d'un don de sang total, en effet cette technique permet d'obtenir 6 fois plus de plaquettes (36).

B. Le don de plasma

Le don de plasma est utilisé pour la préparation des vaccins, sérums et thérapeutiques contre l'hémophilie (37). Il est également utilisé en prévention de la maladie du nouveau-né liée au rhésus.

Pour faire un don de plasma, il faut être âgé entre 18 et 65 ans. Le donneur doit peser au moins 55 kg. Il faut compter 1h30 pour un don (entretien pré-don, repos et collation), la durée du prélèvement est de 1h. Le plasma est conservé pendant un à trois ans sous forme congelé. Il faut respecter un délai 2 semaines minimum entre deux dons de plasma et de tout autre don. Il est possible de donner 24 fois son plasma dans une année.

C. Le don de plaquettes

Le don de plaquettes est utilisé pour soigner certains cancers, par exemple la leucémie (36). Pour faire un don de plaquettes, il faut être âgé entre 18 et 65 ans. Le donneur doit peser au moins 55 kg. Il faut compter 2h pour un don, la durée du prélèvement est de 1h30. La durée de conservation des plaquettes est de l'ordre de 7 jours. Il faut respecter un délai de 4 semaines minimum entre deux dons de plaquettes. Il est possible de donner 12 fois son plasma dans l'année.

D. L'organisation des collectes des dons

L'organisation des centres de collecte n'est pas la même d'un pays à un autre, notamment parce que les systèmes économiques et politiques de santé en place sont différents. Ainsi, le système transfusionnel en place peut varier d'un pays à un autre. Pour la plupart des pays, l'industrie du fractionnement du plasma dispose de ses propres réseaux de collecte, c'est pourquoi les activités de collecte de sang total pour transfusion sont séparées de l'industrie du fractionnement du plasma (6).

En revanche, les Pays-Bas disposent d'un opérateur public unique, nommé Sanquin, qui possède le monopole de la collecte du sang et des produits sanguins et du fractionnement du plasma.

Pour les Etats-Unis et les pays européens, la collecte de sang total est confiée à des organismes publics ou privés à but non lucratif, du type Croix-Rouge, alors que la collecte et le fractionnement du plasma sont effectués par des entreprises à but lucratif.

Dans certains pays comme l'Italie ou l'Espagne, la collecte de sang peut être partagée entre des organismes privés à but non lucratif et des centres publics. Au Royaume-Uni c'est le National Health qui assure la collecte de sang total.

La France est l'unique pays à avoir confié le fractionnement à une entreprise à capitaux publics et le monopole de la collecte du sang et des produits sanguins à un opérateur unique (6).

Les pratiques de collecte peuvent également être différentes d'un pays à l'autre : certains systèmes privilégient les prélèvements de sang total, d'autres préfèrent le prélèvement par aphérèse.

Les centres de collecte doivent répondre aux exigences des normes européennes qui encadrent le prélèvement de sang. Ces centres doivent être certifiés par les autorités de santé nationales compétentes et être conformes aux exigences applicables et définies dans le Quality Agreement Assessment (QAA). Les centres doivent être conformes à la version actuelle du « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins »(38) élaboré par le Conseil de l'Europe. Ce sont des lignes directrices de bonnes pratiques qui indiquent comment mettre en œuvre les normes et les spécifications des systèmes qualité que les États membres veillent à mettre en place dans les établissements de transfusion sanguine et les dépôts de sang hospitaliers.

Les centres de collectes se doivent également de respecter la monographie de la pharmacopée européenne concernant le plasma pour fractionnement (39).

Les centres de collectes sont soumis aux bonnes pratiques transfusionnelles (40). Ils peuvent être audités par les autorités européennes compétentes ainsi que par les laboratoires qu'ils approvisionnent, afin de s'assurer que les processus de sélection des donneurs, des collectes, des contrôles et de traçabilité sont correctement suivis.

E. Fabrication des MDS

La fabrication des MDS n'est pas anodine, elle est complexe. La sécurité et la qualité des MDS doivent être au cœur des processus de fabrication afin de garantir la sécurité des patients.

Cette production requiert un savoir technique particulier et une rigueur importante. Le fractionnement de plasma a pour but d'isoler différentes familles de protéines qui peuvent être les suivantes : les immunoglobulines, utilisées pour traiter les patients atteints de déficits immunitaires ou de maladies auto-immunes, l'albumine, utilisée pour traiter les insuffisances hépatiques aiguës et le collapsus cardiovasculaire et les

facteurs de la coagulation (6). La fabrication des MDS doit se faire conformément à l'annexe 4 des BPF (41).

1. Qualité de la matière première

Alors que la plupart des médicaments sur le marché sont obtenus soit par des procédés de synthèse chimique soit par la mise en culture cellulaires, ceci n'est pas le cas des MDS. La première étape qui constitue la fabrication des MDS et qui permet de garantir un médicament qui répond aux exigences de qualité est le choix de la matière première qui va être utilisée : le sang.

C'est une matière première biologique dont les quantités sont limitées et fluctuantes en fonction des dons. Elle est dépendante de la volonté des personnes à effectuer des dons de sang en France. C'est pourquoi, régulièrement, l'EFS communique et fait des campagnes de sensibilisation afin d'inciter la population à faire des dons de sang. L'approvisionnement en plasma est donc un des facteurs clés pour la production des MDS.

C'est une matière première qui est précieuse mais qui peut également s'avérer dangereuse si elle est porteuse de pathogènes. Le plasma peut être responsable de transmissions bactériennes, parasitaires ou virales induisant une contamination du receveur.

La qualité de la matière première doit être garantie afin d'obtenir un médicament qui soit sûr pour le patient et pour lequel la balance bénéfice / risque soit respectée.

À la suite des scandales des contaminations, la réglementation s'est durcie et prévoit plusieurs étapes afin de s'assurer qu'aucune contamination n'ait lieu et si elle a lieu, l'élimination des poches concernées et des plasma pools concernés. La qualité de la matière première va être maîtrisée par la mise en place de différents éléments : la sélection des donneurs, les tests pratiqués sur les dons, les techniques d'inactivation et d'élimination virale, le respect des BPF et de la BPPV par les fabricants et les laboratoires pharmaceutiques ainsi que la traçabilité des dons.

a. Normes de sélection des donneurs

La sélection des donneurs de sang constitue la première étape de la sécurisation virale. Elle se décompose entre trois étapes complémentaires : l'information pré-don, la sélection des donneurs, la vigilance post-don (33).

Le contenu de l'information pré-don est défini dans les bonnes pratiques transfusionnelles (40). Le but est de rechercher une affection qui pourrait contre-indiquer le prélèvement, dans un souci de protection du donneur et de recherche d'une affection transmissible par la transfusion, dans un souci de protection du receveur. La sélection des donneurs s'appuie sur un questionnaire à compléter par le candidat au don, le contenu et la forme sont définis par l'ANSM et les critères sont définis par un arrêt ministériel.

La vigilance post don consiste à demander au donneur de signaler des événements médicaux susceptibles de survenir dans les deux semaines qui suivent le don (33).

Le don de sang en France, repose sur quatre principes fondamentaux régis par la loi du 4 janvier 1993 : l'anonymat, le bénévolat, le consentement éclairé et le non-profit. En effet, « la transfusion sanguine s'effectue dans l'intérêt du receveur et relève des principes éthiques du bénévolat et de l'anonymat du don, et de l'absence de profit⁴». Le respect de l'anonymat empêche le donneur de connaître l'identité du receveur et le receveur de connaître celle du donneur. Seul l'EFS connaît l'identité du donneur et les informations personnelles le concernant.

Le bénévolat ne permet pas au donneur de percevoir une rémunération directe ou indirecte. Les donneurs ne peuvent pas non plus percevoir des bons d'achat, des coupons de réduction ou tout autre document permettant d'avoir un avantage consenti par un tiers ainsi qu'un don d'objet de valeur⁵. L'offre d'une collation consécutive au don est permise par l'article D1221-3 du CSP. De plus, lorsque des frais de transport ont été engagés par les donneurs de sang, l'EFS peut procéder à un remboursement des donneurs de sang, conformément à l'article D1221-4 du Code de Santé Publique.

Le consentement éclairé ne permet pas qu'un prélèvement puisse se faire par un médecin sans l'accord du donneur⁶.

⁴ Article L1221-1 du Code de la Santé Publique (CSP)

⁵ Section 1, Bénévolat du don du sang, Articles D1221-1 à D1221-4 du CSP

⁶ Article L1221-3 du Code de la Santé Publique (CSP)

Le non-profit, s'adresse davantage aux institutions, c'est-à-dire aux centres de collectes. Ces derniers ne doivent pas réaliser de profit après avoir payé l'ensemble des frais : rémunération des collaborateurs, coût de la structure, coût des tests, ». Le non-profit est une notion essentielle au don de sang car il se réfère au caractère de « bien public » du sang en tant que ressource pouvant faire l'objet d'un partage solidaire »(42).

Ces principes éthiques constituent le « don de sang éthique » qui est le socle du modèle français.

L'arrêté du 5 avril 2016 (version en vigueur 10 juillet 2016) fixe les critères de sélection des donneurs de sang et établit la liste des critères des donneurs afin de protéger les donneurs et les receveurs.

Un des premiers critères fixe une limite d'âge des donneurs, comprise entre 18 ans et 65 ans révolus. Tous les dons sont possibles, à l'exception des dons de granulocytes qui n'est autorisé que jusqu'à 50 ans révolus. A partir de 65 ans révolus, le don de sang total est le seul autorisé et il doit être autorisé par un médecin de l'établissement de transfusion sanguine. Après 70 ans, plus aucun don n'est autorisé.

Le deuxième critère est l'intervalle minimum de temps entre les dons. Ces intervalles de temps diffèrent selon que ce soit entre deux mêmes types de don ou entre deux types de dons différents. Par exemple, deux semaines sont nécessaires entre un don de plasma par aphérèse et tout autre type de don, mais quatre semaines sont nécessaires entre un don de plaquettes par aphérèse et tout autre type de don cellulaire.

Ensuite, le troisième critère est la fréquence des prélèvements. Le nombre de don, tout type confondu, sur une période de douze mois est inférieur ou égal à 24. Sont précisés dans l'article de la loi les fréquences pour les différents types de don, parfois, la fréquence n'est pas la même pour les femmes et les hommes.

Le quatrième critère est le volume de prélèvement. Ce dernier est dépendant du type de don dont il est question. En effet, le volume prélevé est inférieur ou égal à 13%

du volume sanguin total estimé du donneur sans toutefois dépasser 500 mL, 650 mL ou 750 mL en fonction du don dont il s'agit.

Le cinquième critère est constitué des caractéristiques cliniques et biologiques du donneur. L'entretien préalable au don permet d'apprécier la possibilité du don au regard des contre-indications du donneur ainsi que la durée prévue du don. Cette appréciation tient compte des informations qui sont issues du questionnaire préalable du don et des informations qui sont obtenues lors de l'entretien pré-don.

En cas de défaut de compréhension du candidat ou en cas de réponses insuffisantes ou inadaptées, qui sont susceptibles de mettre en cause la sécurité et la qualité du produit issu du don, le prélèvement n'est pas autorisé.

Des critères spécifiques aux prélèvements destinés au fractionnement, aux prélèvements de sang rare, aux prélèvements exclusivement thérapeutiques, aux prélèvements autologues sont détaillés en annexe de l'arrêté. On retrouve également, en annexe, les dispositions relatives aux donneurs qui sont porteurs d'hémochromatose génétique et des dispositions relatives aux médicaments dont l'utilisation chez un candidat au don de sang entraîne l'ajournement.

i. L'accueil du donneur

Lorsqu'un candidat au don de sang se présente à un centre de collecte la première étape est l'accueil du donneur. Cette étape a pour fonction la création ou la mise à jour du dossier du donneur. Celui-ci doit se présenter avec une pièce d'identité pour que le secrétariat de l'EFS puisse procéder à l'inscription administrative. Lors de cette étape le donneur reçoit un numéro unique pour chaque don. Cet identifiant permet de suivre la chaîne du don et de garantir de façon anonyme le lien entre le donneur et le receveur qui sera transfusé. C'est une composante importante de la traçabilité. Lors de l'accueil, un questionnaire concernant son état de santé, son mode de vie et ses antécédents est remis au donneur, c'est un document de préparation en vue de l'entretien médical (43).

ii. L'entretien médical

Une fois le questionnaire rempli, le donneur est reçu par un médecin ou une infirmière de l'EFS qui détermine s'il est apte ou non à effectuer un don de sang. Le donneur est invité à poser toute question concernant le don. Le médecin procède à un examen clinique : prise de la tension artérielle et vérification du taux d'hémoglobine du donneur. Lorsque l'entretien médical est concluant, le prélèvement peut être effectué par une infirmière habilitée (43).

iii. Le don / Le prélèvement

L'infirmière prépare le matériel stérile et à usage unique pour réaliser le prélèvement. La collecte de sang doit être effectuée par une personne agréée à cette tâche, c'est-à-dire qu'elle possède un diplôme de préleveur. Elle recueille également des tubes-échantillons qui seront envoyés en laboratoire pour subir des tests biologiques. Ces tests servent à dépister toute anomalie qui circulerait dans le sang du donneur (virus, bactéries, etc...). Si les résultats des tubes échantillons ne sont pas conformes, alors la poche associée à ce don sera écartée et le donneur sera averti (43).

iv. La collation et le repos du donneur

Une fois le don effectué, une collation est offerte au donneur. Ce moment permet d'observer un court repos sous surveillance médical afin de s'assurer que le donneur récupère correctement après le don (43).

b. Dépistage de chaque unité de plasma

Les tests de dépistage sont réalisés dans des laboratoires de qualification biologique du don (QBD), ils comprennent des tests sérologiques, la recherche d'anticorps spécifiques dirigés contre un agent infectieux ou la recherche d'antigène, ainsi que des tests de dépistage génomique viraux (DGV).

Un dépistage systématique sur chaque don de sang doit être fait conformément à la monographie du « Plasma humain pour fractionnement » de la pharmacopée européenne (PE) (39).

La monographie indique que chaque unité de plasma doit subir des essais afin de dépister des marqueurs viraux.

Sont donc recherchés :

- les anticorps dirigés contre le VIH 1 et les anticorps dirigés contre le VIH 2, témoins d'une infection par le VIH,
- les antigènes de surface de l'hépatite B (HBsAg), les anticorps anti-HBc témoins d'une infection par le virus de l'hépatite B,
- les anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (anti-HCV) (39).

Toute unité positive pour l'un de ces marqueurs doit être détruite.

L'agent responsable de la syphilis est également dépisté sur chaque don par un test sérologique (TPHA) (33).

En fonction des facteurs de risque qui ont été détectés lors de l'entretien pré-don (notion de voyage, de naissance en zone d'endémie), le dépistage peut être complété par un dépistage de parasitose. Dans ces cas-là, ce seront les anticorps dirigés contre les parasites responsables du paludisme et la maladie de Chagas qui seront recherchés (44).

Certains agents infectieux ne sont pas dépistés en routine mais en cas de circonstances épidémiologiques particulières, ils peuvent constituer un problème de sécurité transfusionnelle, ce qui justifie le recours à des moyens de prévention. C'est par exemple le cas de l'hépatite A, la toxoplasmose, la dengue, la leptospirose, le chikungunya, la fièvre à virus du West Nile, le virus Zika (44).

En revanche, il n'existe pas de test qui permette de qualifier les dons pour les infections à prions. C'est pourquoi la prévention du risque transfusionnel consiste à exclure du don les donneurs qui ont des antécédents familiaux de maladie neurodégénérative ou qui ont reçu un traitement par des hormones de croissance. C'est pourquoi la sélection a été renforcée en 1997 en excluant du don les personnes ayant été antérieurement transfusées et en 2001 en excluant du don les personnes

ayant séjournées plus d'une année cumulée au Royaume-Uni entre 1980 et 1996, période à risque concernant l'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans ce pays (44).

c. Dépistage génomique viral (DGV) sur mini pool

Un DGV doit être effectué pour le VIH, le VHC et le VHB. C'est une technique qui a été mise en place en 2001 pour le VIH-1 et le VHC et en 2010 pour le VHB. Le dépistage se fait sur un mini pool, c'est-à-dire sur un mélange contenant 8 à 24 dons. L'intérêt est de détecter des infections qui sont très récentes, avant même que les anticorps ou les antigènes viraux ne soient détectables par les tests sérologiques (44).

d. Risques résiduels mineurs

Les trousse de dépistage ont une grande sensibilité pour détecter les virus, cependant le risque résiduel de transmettre les agents infectieux est lié à quatre facteurs :

- Une erreur technique, cette erreur peut survenir à tout moment sur le processus de dépistage,
- Un don qui proviendrait d'un sujet très récemment infecté et donc qui ne serait pas détectable lors du dépistage,
- Un don qui serait infectieux séronégatif et qui proviendrait d'un porteur chronique,
- Un don qui serait infecté par un variant non reconnu par les réactifs.

En France, le risque résiduel de transmettre le VIH est de 1 / 4 100 000 dons, pour le VHB, il est de 1/ 4 800 000 dons, pour le VHC il est de 1/ 34 000 000 dons (45).

e. Cas particuliers : VHA, Parvovirus B19 et autres virus

En plus des tests qui ont été précédemment cités, il est possible de rechercher la présence des virus non enveloppés de l'hépatite A et du parvovirus B19. Un screening sur minipool permettra de détecter ou non le génome viral. Les dons contenant plus de 10^4 copies / mL seront éliminés. Ce screening est obligatoire pour les pools de plasma qui sont destinés au fractionnement (45).

2. Procédé de fabrication

a. Fractionnement industriel du plasma

Des centres de fractionnement, qui sont des usines de haute technologie, vont extraire les protéines du plasma. Le fractionnement du plasma est l'étape qui est indispensable à l'isolement des protéines plasmatiques en vue de leur utilisation thérapeutique. La séparation des protéines se fera grâce aux caractéristiques physico-chimiques de ces dernières.

Les étapes du fractionnement de plasma se décomposent en quatre grandes étapes :

- La décongélation du plasma et la cryoprécipitation
- L'isolement et la purification des protéines souhaitées
- Les étapes d'élimination / d'inactivation virale
- La répartition aseptique et le conditionnement primaire et secondaire

Les poches de plasma sont livrées aux usines pour qu'elles soient décongelées et qu'ait lieu les étapes du fractionnement. La conformité des poches de plasma sont vérifiées : le packaging, l'étiquetage, les données de température du transport. Les poches de plasma sont ensuite mises en quarantaine en attendant que la documentation soit vérifiée, notamment les données de virologie, d'immunohématologie, l'origine des dons et d'autres informations (22).

La cryoprécipitation se fait à $+1^{\circ}\text{C}$ - $+4^{\circ}\text{C}$, elle est suivie d'une étape de centrifugation ce qui permet d'obtenir :

- Un précipité contenant principalement le facteur VIII, le facteur IX, le facteur von Willebrand et le fibrinogène.

- Un cryosurnageant, à partir duquel sont obtenues les autres protéines tels que l'albumine, l'antithrombine III, les immunoglobulines,...

La cryoprécipitation ne constitue pas une étape de purification, les étapes d'élimination et d'inactivation virales sont donc indispensables.

Les étapes pour isoler les protéines souhaitées sont dépendantes des propriétés physico-chimiques de ces dernières. Différentes méthodes sont utilisées : la chromatographie d'exclusion, la chromatographie échangeuse d'ions, la chromatographie par affinité. Il est également possible de fractionner le plasma par la précipitation à l'éthanol, cette technique se base sur les différences de solubilité des protéines plasmatiques en fonction du pH, de la température et de la force ionique. Les étapes d'élimination et d'inactivation virales viennent se positionner entre les différentes étapes de séparation des protéines plasmatiques (22).

b. Nouveaux contrôles des lots de plasma industriel

Les industriels doivent procéder à un nouveau contrôle des lots, c'est un contrôle devenu réglementaire en Europe en 1994. L'intérêt est de confirmer l'absence des marqueurs sérologiques et/ ou génomiques du VIH, du VHC, du VHB, de VHA et du Parvovirus B19. Cette vérification porte sur le surnageant du cryoprécipité. Le problème rencontré c'est que le volume est très important, il est de plusieurs milliers de litres, il y a donc une dilution importante des anticorps et des virus. C'est pourquoi, en cas de positivité de l'un des marqueurs, le lot de plasma est détruit (45).

Afin d'inactiver les virus potentiellement présents et de les éliminer, les produits plasmatiques sont soumis à deux traitements différents : une inactivation virale suivi d'une élimination virale.

c. Méthode d'inactivation virale

La méthode d'inactivation virale consiste à détruire le pouvoir infectieux des virus potentiellement présents dans le plasma en exerçant une action sur la structure du

virus. Lors de la fabrication, plusieurs techniques sont applicables, certaines interviennent entre les étapes de séparation des protéines, d'autres constituent les traitements terminaux d'inactivation virale (45).

i. Traitements d'inactivation virale entre les étapes de fabrication

❖ **Traitement Solvant / Détergent (S/D)**

Cette technique consiste en une incubation de la solution plasmatique en présence de solvant organique et d'un détergent dans des conditions précises de durée et de température. Elle a été développée en 1980. C'est la technique de référence pour les fractions coagulantes. Les protéines plasmatiques sont incubées pendant 4 à 6h en présence de Tri-n-butylphosphate (TnBP) et de Tween 80 ou de Triton X-100. Les agents d'inactivation peuvent ensuite être éliminés par chromatographie ou par ultrafiltration (22).

Cette technique présente de nombreux avantages : il n'y a pas de dénaturation protéique, elle permet une excellente récupération de l'activité biologique des protéines, elle permet une grande fiabilité d'inactivation des virus VIH, VHB, VHC par action sur l'enveloppe lipidique. De plus la mise en œuvre industrielle est relativement facile. Cependant, cette méthode présente également des inconvénients : elle n'a aucun effet sur les virus nus et il existe tout de même un risque résiduel de contamination post traitement (45).

❖ **Le pH 4**

Une incubation du plasma à un pH proche de 4, à une température comprise entre 30°C et 37°C pendant plus de 20h a également été découverte dans les années 1980. Cette technique a tout d'abord été utilisée pour désagréger les polymères d'IgG et pour réduire leur formation (23).

❖ **La pasteurisation**

La pasteurisation est la méthode la plus ancienne des étapes de purification. Elle consiste à chauffer le mélange pendant 10 heures à une température comprise entre 55-65°C. C'est une technique d'inactivation des virus par la chaleur humide qui permet

d'éliminer les virus enveloppés et certains virus nus tels que le VIH, le VHC, le VHB et le poliovirus. Cependant, cette technique présente des inconvénients. En effet, il est nécessaire d'utiliser des stabilisants, tels que le caprylate et le tryptophanate de sodium, lors de l'utilisation de cette technique afin de réduire la perte de l'activité biologique liée à la dénaturation thermique des protéines plasmatiques. Les stabilisants peuvent ensuite être éliminés par chromatographie ou ultrafiltration. De plus, d'autres éléments sont à prendre en considération puisque les stabilisants peuvent également stabiliser les virus (45).

C'est une méthode d'inactivation terminale des virus.

❖ L'acide caprylique

La méthode de l'acide caprylique est une alternative à la méthode S/D, c'est une méthode qui est efficace pour éliminer les virus non enveloppés et enveloppés (22,23).

ii. Traitements terminaux d'inactivation virale

❖ Le chauffage à sec

Le chauffage à sec est utilisé pour les fractions lyophilisées, pour les facteurs de la coagulation notamment. Cette technique consiste à chauffer les fractions lyophilisées à des températures élevées (comprises entre 60 et 100°C) pendant quelques heures jusqu'à plusieurs jours. Cette technique permet d'éliminer certains virus enveloppés et non enveloppés (22).

La pasteurisation peut également être un traitement terminal, notamment pour la production d'albumine (22).

d. **Méthode d'élimination virale : la nanofiltration**

Les méthodes d'élimination virale consistent à éliminer les virus qui sont potentiellement présents dans les pools, cette élimination se fait par un mécanisme physique essentiellement lié à la taille des particules virales. C'est une technique de séparation physique des agents infectieux et des protéines plasmatiques. La méthode

la plus couramment utilisée est la nanofiltration, mais on retrouve des méthodes de partition telles que la précipitation et la chromatographie (45).

La nanofiltration est une méthode qui consiste à filtrer notre mélange à travers des membranes de l'ordre de quelques nanomètres (nm) de porosité, 15nm, 20nm ou 35 nm (23).

C'est une technologie de pointe qui présente de nombreux avantages :

- Élimination des agents infectieux par un processus de tamisage lié à la taille des virus et non à leurs structures, ce qui explique le large spectre de virus éliminés,
- Respect de l'intégrité moléculaire des protéines,
- Rendement élevé et composition des produits plasmatiques non modifié (45).

La nanofiltration permet donc un traitement fiable en complément des autres traitements d'inactivation virale.

e. Méthode contributive : la chromatographie

Puisque les virus se comportent comme des composés de haut poids moléculaire ils ont tendance à précipiter. Bien que la partition ne soit pas considérée comme une étape robuste pour les raisons suivantes : intervention de nombreux paramètres, méthode difficilement valide, elle est utilisée en plus des autres méthodes d'inactivation et d'élimination virale. La chromatographie est une méthode qui permet d'éliminer les virus par partition dans les différentes fractions chromatographiques. Elle peut constituer une étape suffisante pour certains virus mais pas tous. Cependant, les résultats ne sont pas toujours prédictibles, en effet les protéines de surface des virus ne sont pas toujours connues (45).

3. Principe de validation de la réduction virale

Lors de la fabrication des MDS, les fabricants doivent démontrer que les méthodes utilisées permettent de réduire la charge virale. Ces études de réduction virale sont demandées pour les produits biologiques issus des dérivés plasmatiques mais également de culture cellulaire ou de tout autre source à risque.

Les études de réduction virales doivent être effectuées par surcharge volontaire, « spiking », avec des virus « modèles ». La réduction virale est obtenue par inactivation et/ou élimination virale.

Le procédé de validation consiste à démontrer que le procédé de fabrication est capable d'inactiver et/ou d'éliminer les virus potentiellement présents dans le matériel de départ. Le procédé de validation a un rôle essentiel pour établir la sécurité des MDS. L'objectif va être d'apporter la preuve que le procédé de production inactive et / ou élimine efficacement les virus connus comme contaminants du matériel de départ (45).

Partie 2 : Cadre réglementaire et spécificité des dossiers d'autorisation de mise sur le marché des MDS

Puisque les MDS sont des médicaments particuliers, nous allons voir ensemble les autorités qui encadrent ces médicaments ainsi que les différentes réglementations qui s'appliquent à ces médicaments. Dans un second temps nous aborderons les différentes spécificités de ces médicaments.

I. Les autorités et les réglementations encadrant les MDS

A. Au niveau mondial

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Au niveau mondial, c'est l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui joue un rôle clé. Elle est une agence spécialisée de l'Organisation des Nations Unies (ONU), créée en 1948 dans le but de permettre à toutes les populations d'atteindre le niveau de santé le plus élevé possible (46).

L'OMS a pour objectif de promouvoir le développement et de favoriser la sécurité sanitaire, de renforcer les systèmes de santé et de valoriser la recherche, l'information et les bases factuelles ainsi que de favoriser les partenariats et d'améliorer les performances.

Selon les recommandations de l'OMS, toutes les activités relatives à la collecte du sang, au dépistage, au traitement, au stockage et à la distribution de celui-ci doivent être coordonnées au niveau national grâce à une organisation efficace et à des réseaux d'approvisionnement intégrés.

L'OMS publie des lignes directrices et des recommandations afin de s'assurer de la qualité des MDS, tel que l'annexe 4 « *Guidelines on viral inactivation and removal procedure intended to assure the viral safety of human blood products* » (47).

Dans la guideline Annex 4 "*WHO Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments*" nous retrouvons les éléments sur lesquels les autorités nationales se basent concernant la réglementation en matière de don sang :

- La surveillance des donneurs,
- L'information pré-don, le questionnaire et l'entretien pré-don,
- Les critères d'exclusion des donneurs,
- Les collectes de sang,
- Le dépistage des agents pathogènes sur les dons,
- Le respect des BPF,
- La traçabilité (48).

L'OMS encourage, depuis 1975, les pays à promouvoir le développement de services de transfusion reposant sur le don de sang volontaire et non rémunéré. Cet encouragement été renouvelé lors de la journée mondiale du donneur de sang de 2016 (49).

Tous les ans depuis 2004, le 14 juin, les pays du monde entier peuvent célébrer la Journée mondiale du donneur de sang. Cette manifestation a pour but de remercier les donneurs de sang volontaires et bénévoles de leur geste et de sensibiliser l'opinion publique sur la nécessité de dons de sang réguliers pour assurer la qualité, la sécurité et la disponibilité de sang et de produits sanguins pour les patients qui en ont besoin (50). L'objectif est d'améliorer la sécurité de l'approvisionnement national du sang et d'en avoir en quantité suffisante en promouvant une augmentation du nombre de donneurs sûrs, volontaires et non rémunérés qui donnent leur sang régulièrement (49).

2. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Le Conseil International pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) réunit les autorités réglementaires et

l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création en 1990, l'ICH a évolué pour répondre à la mondialisation croissante du développement des médicaments. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation à l'échelle mondiale afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus efficace possible (51).

Les lignes directrices et les exigences techniques comprennent :

- les lignes directrices sur la sécurité, la qualité et l'efficacité, principaux critères d'autorisation des nouveaux médicaments ainsi que la surveillance de leur sécurité,
- les normes électroniques pour le transfert d'informations réglementaires,
- le dossier au format du Common Technical Document (CTD),
- le dictionnaire médical pour la déclaration des événements indésirables et le codage des données des essais cliniques (MedDRA), qui comprend des termes médicaux normalisés pour faciliter le partage international des informations réglementaires relatives aux médicaments à usage humain (52).

CTD Triangle

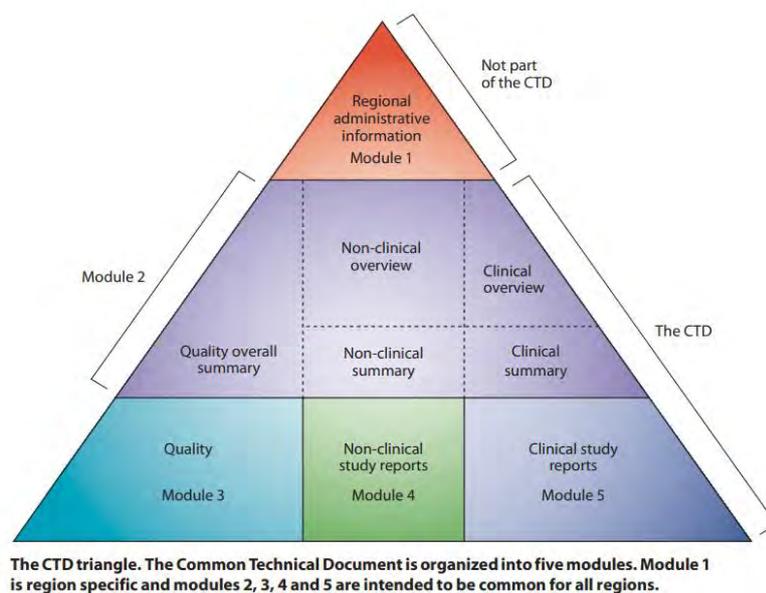


Figure 4 : Triangle représentant l'organisation du Common Technical Document (CTD) selon l'ICH M4

Pour garantir des médicaments sûrs, efficaces et de qualité suffisante, l'ICH M4 définit le format du CTD utilisé lors de la soumission des demandes d'AMM d'un médicament. Il est organisé en 5 modules, le module 1 est spécifique au pays qui fait la demande, les modules 2, 3, 4 et 5 sont identiques quelle que soit l'autorité auprès de laquelle la demande d'AMM est soumise. Ce format est devenu obligatoire en 2003 pour toutes les nouvelles molécules en Europe et au Japon et est fortement recommandé pour les demandes faites auprès de la Food and Drug Administration (FDA) (53).

Lors de la demande d'AMM, certaines lignes directrices sont applicables aux MDS, par exemple l'ICH Q5C « Quality of biotechnological Product : Stability Testing of biotechnological / biological products » qui décrit les tests pour déterminer les conditions de stockage (température, humidité,...), et la stabilité du produit au cours du temps (54). Il est important d'évaluer la stabilité des MDS au cours du temps pour s'assurer que l'efficacité et l'activité biologique du produit ne diminuent pas lors de l'utilisation du produit par le patient.

B. Au niveau européen

Au niveau européen, différentes entités permettent d'encadrer l'environnement des MDS pour garantir *in fine* la sécurité des patients.

1. La Commission européenne

La Commission européenne est une des principales institutions de l'Union européenne (UE). La Commission européenne a pour but de promouvoir l'intérêt général de l'UE en proposant des textes législatifs et en veillant à leur application, ainsi qu'en mettant en œuvre les politiques et le budget de l'UE. C'est une branche exécutive de l'UE, elle est politiquement indépendante et met en œuvre les décisions du Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne (55). Elle tient un rôle important dans la réglementation des médicaments au sein de l'UE. Sur la base de l'évaluation scientifique réalisée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), elle octroie,

refuse, modifie ou suspend les AMM des médicaments relevant de la procédure centralisée. Elle peut également prendre des mesures à l'échelle de l'UE si un problème de sécurité a été constaté pour un produit autorisé au niveau national et si elle juge nécessaire de prendre des mesures réglementaires harmonisées dans tous les États membres sur la base de l'évaluation réalisée par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA (56).

Le Parlement européen s'investit pour la mise en place d'une politique de santé publique cohérente et d'une politique en matière de produits pharmaceutiques qui prennent en compte les questions de santé publique et les enjeux industriels. Le Parlement européen est l'organe législatif de l'UE (57).

Les MDS étant des médicaments, comme le souligne la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ils y sont donc soumis. Comme tout médicament, ils ne peuvent pas être mis sur le marché d'un Etat membre sans avoir obtenu au préalable une AMM, en suivant les exigences standardisées du CTD vues *supra*⁷.

Cependant, les MDS ne sont pas des médicaments comme les autres, ils présentent certaines spécificités. C'est pourquoi, dans la directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, des dispositions particulières sont détaillées dans la partie III pour les médicaments biologiques comme les MDS. Nous retrouvons notamment la nécessité du Dossier Permanent du Plasma (DPP), ou Plasma Master File (PMF). C'est un dossier qui se distingue du dossier d'AMM et qui fournit les informations portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière première.

De plus, quatre directives concernent le sang et ses composés : la directive 2002/98/CE dite « directive mère » et trois directives « filles » 2004/33/CE, 2005/61/CE et 2005/62/CE (58).

La directive mère, du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, établit les normes de qualité et de sécurité concernant le sang humain et les composants

⁷ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

sanguins en vue d'assurer un haut degré de protection de la santé. Elle couvre la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang lorsqu'il est destiné à la transfusion, modifiant donc la directive 2001/83/CE⁸.

La directive 2004/33/CE de la Commission concerne les exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins. La directive 2005/61/CE de la Commission a introduit les exigences en matière de traçabilité et de notification des réactions et des incidents indésirables graves. La directive 2005/62/CE concerne les normes et les spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine.

L'application de ces directives permet donc de constituer un socle commun en matière de qualité et de sécurité du sang dans l'UE. La transposition de ces directives dans le droit national des Etats membres permet d'adapter les obligations et les objectifs européens à l'organisation de leur propre système de santé national. Il faut tout de même signaler que cette réglementation n'empêche pas un Etat membre de maintenir ou établir des mesures de protection plus strictes si ce dernier l'estime nécessaire (58).

2. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA), créée en 1995, est une agence décentralisée de l'Union Européenne, basée à Amsterdam. Elle a pour rôle de garantir l'évaluation scientifique, le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE (59). Pour ce faire, elle conseille les Etats membres et les institutions de l'UE concernant les médicaments, elle coordonne également l'évaluation scientifique de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments développés par les industriels (56).

⁸ Directive 2002/98/CE du parlement européen et du conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE

L'EMA a notamment rédigé une ligne directrice concernant les produits dérivés du plasma (60). Cette guideline est effective depuis le 1er février 2012. Elle contient les informations nécessaires concernant la matière première avec les facteurs de risques, la sélection des donneurs et les tests de dépistage, la traçabilité, ainsi que la fabrication, le contrôle qualité, les études de stabilité, les agents pathogènes et l'évaluation du risque de transmission des virus.

L'EMA rédige des avis scientifiques d'évaluation des médicaments. Ces avis sont rédigés par des experts européens qui sont mis à disposition par les autorités des Etats membres. Des groupes de travail sont organisés en comités scientifiques, ils préparent des lignes directrices scientifiques et des directives réglementaires. Les sept comités scientifiques de l'EMA sont les suivants :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP),
- Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP),
- Comité des médicaments orphelins (COMP),
- Comité des médicaments à base de plantes (HMPC),
- Comité des thérapies innovantes (CAT),
- Comité pédiatrique (PDCO),
- Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)(56).

Le CHMP joue un rôle important dans l'autorisation des médicaments en Europe. En effet, il est responsable de l'évaluation des médicaments dans le cadre de la procédure d'autorisation centralisée qui permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les pays de l'UE.

L'EMA contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine. Les laboratoires lui soumettent les demandes d'AMM, autorisations qui sont ensuite délivrées par la Commission européenne. Elle remplit sa mission en facilitant la mise au point de médicament et leur accès, en évaluant les demandes d'AMM, en contrôlant la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie, et en fournissant des informations aux patients et aux professionnels de santé (59).

3. La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des soins de santé (EDQM)

L'EDQM, créée en 1964, est une direction du Conseil de l'Europe (61). Elle a pour mission de protéger la santé publique en permettant le développement, la mise en application et le contrôle de l'application des normes de qualité qui garantissent la sûreté des médicaments et des autres produits de santé et leur utilisation (38).

Ces normes sont reconnues comme une référence scientifique dans le monde entier. L'EDQM est divisée en différents services :

- le service de la Pharmacopée Européenne (PE),
- le service de la certification des substances,
- le service de la standardisation biologique, du réseau OMCL et des Soins de santé,
- le service des étalons de référence et logistique,
- la division TI et publications (ITPD),
- la division relations publiques et documentation,
- la division administrative et financière (DAF),
- la section management de la qualité et du risque (61).

Le service de la PE est responsable de la préparation des textes de la PE grâce à des groupes d'experts. Elle fournit des normes de qualité officielles, appelées monographies, applicables aux Etats membres. La PE sert de référence dans les 38 Etats membres du Conseil de l'Europe signataires de la Convention relative à l'élaboration de la Pharmacopée européenne. Cette pharmacopée peut être complétée, pour certains Etats, par une pharmacopée nationale. La PE actuellement en vigueur est la 10^{ème} édition (62). La PE a pour rôle d'assurer l'innocuité et la qualité des médicaments. Elle constitue la principale source en matière de normes de qualité officielles applicables aux médicaments et à leurs ingrédients en Europe.

La PE est donc une référence pour le contrôle de la qualité des médicaments, les normes fournissant une base scientifique opposable pour le contrôle de la qualité lors du développement, de la production et de la commercialisation des médicaments.

La Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne et la directive 2001/83/CE rendent obligatoire la conformité des médicaments à la PE. En effet, toutes les monographies et les chapitres généraux de la PE sont applicables concernant la qualité (chimique, pharmaceutique et biologiques) des matières premières et des médicaments. Les pays concernés doivent donc suivre attentivement les normes de la PE. Il est possible de ne pas suivre la PE, mais dans ce cas de figure, l'industriel doit justifier que la technique choisie est équivalente à celle de la PE en soumettant une validation de la technique utilisée au regard de celle décrite par la PE.

Ainsi pour les MDS, les industriels doivent-ils vérifier la conformité de leur matière première et leurs produits au regard des monographies suivantes :

- monographie de solution d'albumine humaine (63),
- monographie du complexe pro-thrombique humain (64),
- monographie du facteur VIII de coagulation humain (65),
- monographie de plasma humain pour fractionnement (39).

D'autres monographies sont également disponibles pour le facteur de von Willebrand, le fibrinogène et d'autres protéines.

C. Au niveau national

Au niveau national, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) est l'autorité publique qui permet, au nom de l'Etat, l'accès aux produits de santé en France et qui assure leur sécurité tout au long de leur cycle de vie (66).

Mise en place en 2012, c'est un établissement public qui est placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des médicaments, elle délivre donc des AMM nationales en cas de procédure nationale. Elle assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication, notamment (67).

L'ANSM a pour mission de faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique, assurer la sécurité des produits de santé, informer et échanger avec l'environnement (68). Au

niveau national, les MDS doivent également respecter les conditions décrites dans les articles L1221-3 au L1221-7 du CSP. Des évolutions concernant les conditions d'accès au don de sang sont possibles. Des difficultés d'approvisionnement en MDS sont présentes depuis 2017. C'est la raison pour laquelle l'ANSM informe régulièrement les professionnels de santé et les associations de patients concernées sur l'évolution de leur disponibilité à travers la publication mensuelle de la couverture des besoins en MDS au niveau national (69).

La couverture des besoins, en période de tension, est rendue possible par les efforts à la fois des industriels, des professionnels, et des patients dont les modalités de prise en charge sont souvent modifiées. Du fait des difficultés d'approvisionnement, l'ANSM a également décidé de procéder à la hiérarchisation des indications grâce au travail du Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) des immunoglobulines humaines normales (IgHN) (70).

Voici une figure qui permet de récapituler les différentes autorités et instances intervenants dans la réglementation des MDS que ce soit au niveau mondial, au niveau européen ou bien au niveau national.

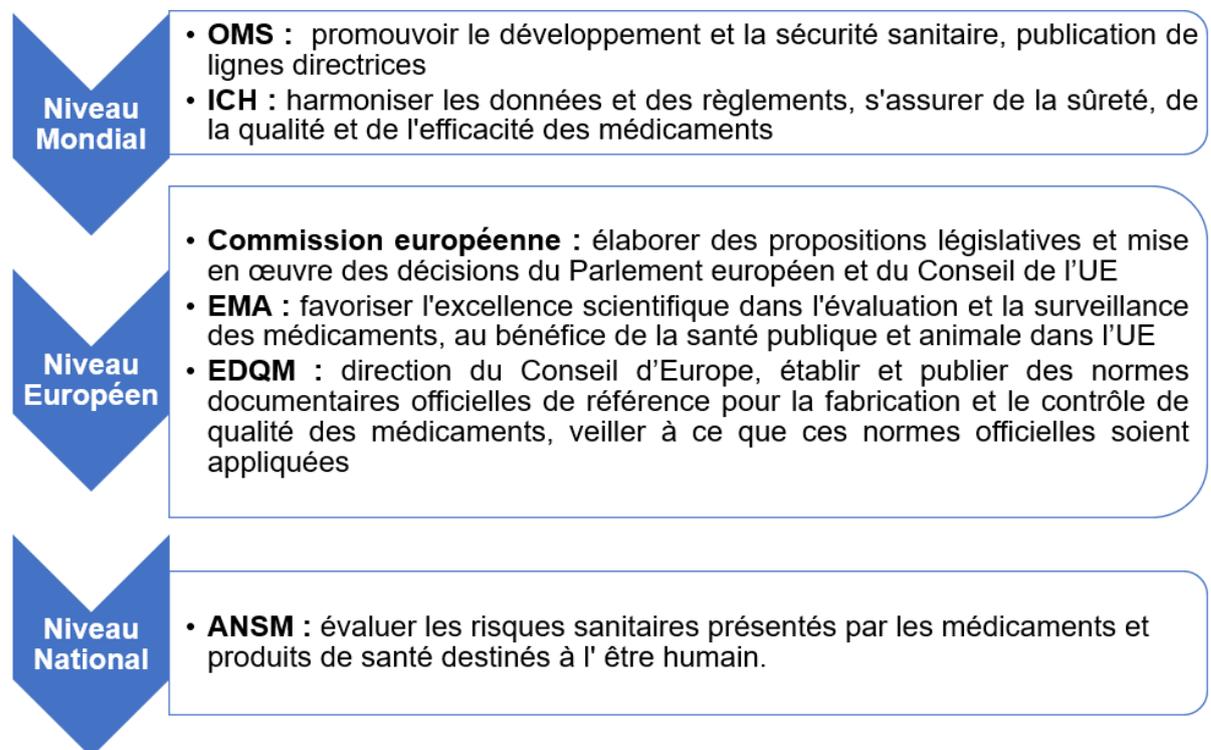


Figure 5 : Entités et autorités encadrant la réglementation des MDS

D. Autres organisations intervenants sur les MDS

1. L'association des protéines plasmatiques thérapeutiques (Plasma Protein Therapeutics Association, PPTA)

L'association des protéines plasmatiques thérapeutiques, ou Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) est une association qui représente le secteur de l'industrie des produits biologiques et des biotechnologies. Elle intervient au niveau de la collecte des dons de sang et représente plus de 1000 centres de collecte de plasma humain en Amérique du Nord et en Europe. Les membres de cette association produisent environ 80 % des thérapies à base de protéines plasmatiques aux États-Unis et 60 % de celles fabriquées en Europe.

Cette association a pour mission de promouvoir la disponibilité et l'accès des protéines plasmatiques thérapeutiques sûres et efficaces pour tous les patients dans le monde (71).

2. L'association internationale du fractionnement du plasma

L'association internationale du fractionnement du plasma, ou International Plasma Fractionation Association (IPFA), est une association dont l'objectif est de permettre un approvisionnement robuste et sûr et l'accès des patients aux médicaments dérivés du plasma, tout en renforçant la contribution et la capacité du secteur public à collecter du plasma au sein de leur communauté (72).

3. L'Alliance européenne pour le sang

L'Alliance européenne pour le sang, European Blood Alliance (EBA), est une association qui a été créée en 1998, avec, au départ, 9 membres. Elle compte maintenant 26 membres de l'UE et trois membres de l'association européenne de libre-échange. Elle a pour mission de contribuer à la disponibilité, à la qualité, à la sécurité

et à la rentabilité de l'approvisionnement en sang et en tissus pour les citoyens européens en développant et en maintenant une collaboration efficace et solide entre les services européens du sang, des cellules et des tissus. Elle sensibilise le public et les professionnels au don volontaire et non rémunéré de sang et de composants sanguins en tant que moyen thérapeutique indispensable pour les patients. Elle aide également les établissements européens du sang à améliorer continuellement leurs performances, sur la base de principes scientifiques et éthiques, dans l'intérêt des patients. Enfin elle facilite la mise en réseau des services européens du sang, des cellules et des tissus (73).

II. Spécificités des MDS

Alors que nous avons passé en revue les différentes instances et autorités encadrant les MDS, nous allons maintenant nous focaliser et aborder les spécificités que présentent les MDS par rapport aux médicaments conventionnels.

A. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Comme tout médicament, les MDS nécessitent l'obtention d'une AMM avant toute commercialisation. Les autorités de santé n'autorisent la mise sur le marché du médicament qu'après s'être assurées de la conformité aux bonnes pratiques, notamment les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (41). Dans les BPF, il existe une annexe 14 spécifique pour les MDS.

En France, les MDS ne peuvent obtenir une AMM que lorsqu'ils sont issus de dons de sang éthiques, c'est-à-dire non rémunérés⁹. Toutefois, à titre dérogatoire, lorsqu'ils ne sont pas issus de dons éthiques, s'ils apportent une amélioration en termes de qualité et sécurité ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisantes, ils peuvent bénéficier d'une AMM dérogatoire pour deux ans. L'AMM dérogatoire ne peut être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions énoncées précédemment. Les laboratoires font la demande auprès de

⁹ Article L5121-11 du Code de la Santé Publique (CSP)

l'ANSM, qui délivre ensuite le cas échéant les autorisations dérogatoires d'utilisation pour une durée de deux ans.

Par ailleurs, les MDS issus d'une procédure centralisée, possédant donc une AMM unique délivrée par la CE échappe à la règle de dons non rémunérés.

B. Dossier Permanent du Plasma (DPP) (*Plasma Master File PMF*)

La notion de DPP apparaît dans la directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ¹⁰.

Le DPP est un dossier qui se distingue du dossier d'AMM et qui fournit les informations détaillées portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière première de départ¹¹. La procédure de certification du DPP se fait en amont de la demande d'AMM. Il fait l'objet d'une évaluation centralisée auprès de l'EMA. Après une évaluation positive du DPP, l'autorité compétente délivre un certificat de conformité à la législation européenne qui sera valable pour toute l'UE.

Sont compilées dans le DPP toutes les informations pertinentes portant sur les caractéristiques de la totalité du plasma humain utilisé comme matière de départ et/ou matière première pour la fabrication de sous-fractions et fractions intermédiaires, composants de l'excipient de la ou des substances actives faisant partie des médicaments¹². Les informations du DPP doivent être mises à jour et soumises à nouveau pour approbation annuellement (74).

¹⁰ Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹¹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

¹² Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003 modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

1. Informations générales

a. **Liste des produits dérivés du plasma**

Le DPP fournit une liste des médicaments pour lesquels il est valide, indiquant si les médicaments ont reçu une AMM ou sont en cours d'obtention de l'autorisation, avec la ou les autorités compétentes pour chaque produit dérivé du plasma. Cette liste doit également inclure les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humain (74).

b. **Stratégie globale de sécurité**

Cette évaluation critique doit intégrer tous les aspects du DPP et rassembler les informations suivantes :

- les données épidémiologiques sur les infections transmissibles par le sang connues pour la population des donneurs,
- les critères d'utilisation des dons provenant de donneurs pour la première fois (le cas échéant), le système de critères de sélection des donneurs, y compris les mesures qui réduisent le risque de (v)MCJ,
- la sélection des dons,
- la stratégie de mini-pools le cas échéant, les tests des pools de plasma,
- les limites de charge virale pour les pools de plasma et la taille normale des pools de plasma,
- les procédures de maintien des stocks.

L'objectif est de démontrer comment la stratégie de l'entreprise est mise en œuvre pour garantir que toutes les mesures prises tout au long de la collecte, du traitement, du contrôle, du stockage et du transport du plasma fonctionnent ensemble pour fournir un pool de plasma sûr. Le risque résiduel estimé de dons virémiques pouvant entrer dans le pool de production doit être décrit (74).

c. Logistique générale

Doit également être présent dans le DPP un schéma qui décrit la chaîne complète d'approvisionnement en plasma, de la collecte à la fabrication de la réserve de plasma. Il doit inclure tous les établissements concernés par la collecte, les tests, le traitement, le stockage et le transport du sang ou du plasma et les relations entre eux. Le diagramme de flux doit décrire la chaîne de transport complète, y compris les détails du transport international et des douanes.

2. Informations techniques sur les matières premières

La qualité et la sécurité MDS dépendent à la fois du plasma source et des procédés de fabrication postérieurs. C'est pourquoi l'origine du plasma doit être tracée, ainsi que la qualité et la sécurité du plasma.

a. Origine du plasma et traçabilité

Une liste exhaustive, des noms et des adresses des centres et des établissements dans lesquels la collecte de sang et de plasma est effectuée, ainsi que dans lesquels du plasma est encore disponible, doit figurer dans le DPP.

Si des centres mobiles sont utilisés, la relation avec leurs établissements de transfusion sanguine respectifs doit être brièvement décrite dans le DPP. Il convient d'indiquer que ces centres mobiles et temporaires fonctionnent selon le même système de qualité que l'établissement de transfusion sanguine auquel ils sont liés.

Les fournisseurs de plasma, pour lesquels des critères spéciaux sont applicables, doivent également être identifiés. Les opérations de collecte et de traitement des établissements et des centres de transfusion sanguine doivent être décrites et résumées dans cette section.

Pour montrer que le plasma provient d'établissements agréés, conformément à la législation, il faut faire figurer dans le DPP la date et le résultat final de la dernière inspection. Les établissements ou des centres qui ne sont plus utilisés doivent être répertoriés dans un tableau indépendant, en indiquant la date à laquelle l'utilisation du centre ou de l'établissement a cessé et la raison de cette cessation. Cette information doit être conservée dans la liste tant que le plasma est en stock. S'il existe un service de contrôle séparé, l'adresse, les fonctions et le statut d'approbation par les autorités compétentes de l'UE doivent être mentionnés dans le DPP (74).

Les caractéristiques des dons doivent également figurer dans le DPP. Les établissements responsables de la collecte se doivent de préciser si les donateurs sont non rémunérés ou rémunérés. La nature de la rémunération du don doit être décrite (74).

Une définition du don volontaire et non rémunéré figure dans la ligne directrice : "Un don est considéré comme volontaire et non rémunéré si la personne donne du sang, du plasma ou des composants cellulaires de son plein gré et n'en reçoit aucune rémunération, que ce soit sous forme d'argent ou en nature pouvant être considérée comme un substitut d'argent. Cela inclut le temps libre autre que celui raisonnablement nécessaire pour le don et le voyage. Les petits jetons, les rafraîchissements et les remboursements des frais de déplacement directs sont compatibles avec les dons volontaires et non rémunérés" (74).

Les données épidémiologiques sur les infections transmissibles par le sang doivent être soumises aux autorités compétentes conformément à la directive sur les données épidémiologiques sur les infections transmissibles par le sang : EMEA/CPMP/BWP/125/04 (74).

Toujours concernant l'origine du plasma, les informations sur les centres ou établissements dans lesquels sont effectués les tests sur les dons et les mélanges de plasma, y compris le statut d'inspection et d'agrément, doivent être fournis dans le DPP. Le laboratoire de contrôle utilisé pour chaque établissement ou centre doit être précisé. Si certains tests, tels que les tests de confirmation, sont effectués dans des laboratoires distincts, ils doivent être inclus (74).

Les critères de sélection des donneurs de sang et de plasma doivent être renseignés dans le DPP. Les critères de sélection ou d'exclusion des donneurs de sang/plasma sont décrits selon les directives 2001/83/CE, 2002/98/CE, et 2004/33/CE ainsi que dans la PE. Il faut spécifier dans le DDP toute exigence par rapport aux agents infectieux émergents dans un pays de collecte spécifique et confirmer que les critères de sélection/exclusion des donneurs de sang/plasma sont conformes à ces exigences (74).

Il faut que soit résumé, dans le DPP, le système en place qui permet de retracer le parcours de chaque don depuis l'établissement de collecte de sang/plasma jusqu'aux produits finis, y compris l'installation d'analyse et vice versa.

Il est nécessaire de confirmer dans le DPP la conformité avec les directives 2002/98/CE, 2005/61/CE, 2005/62/CE et la directive 2003/94/CE sur les BPF, ainsi qu'avec l'annexe 14 des BPF, les points concernant la traçabilité, ainsi que les procédures d'identification, d'étiquetage et de tenue de registres. Si plusieurs établissements/pays sont concernés, les informations doivent être données pour chaque système. Il est également nécessaire d'inclure des informations sur la manière dont la traçabilité est maintenue pour les établissements ou centres de collecte fermés. La traçabilité, conformément à la directive sur le sang et aux directives correspondantes de la Commission, doit être garantie dans tous les cas (74).

Il faut enfin fournir des informations sur les mesures qui seraient prises s'il s'avérait rétrospectivement que les dons auraient dû être exclus du traitement et il faut justifier le système conformément à la section 2.3.6 de la ligne directrice sur les médicaments dérivés du plasma, EMEA/CPMP/BWP/269/9515 (74).

b. Qualité et sécurité du plasma

Dans le DPP, il est indispensable de prouver la conformité des matières premières aux monographies de la PE. En effet, il est demandé de confirmer la conformité avec la monographie de la PE pour le plasma humain destiné au fractionnement et à toute exigence relative à des produits particuliers pour lesquels il existe des monographies de la PE. Le DPP doit décrire les conditions de traitement, y

compris la congélation, et de stockage du plasma pour chaque établissement ou centre responsable de la collecte de sang/plasma. La conformité aux exigences de la PE en matière de congélation et de stockage doit être documentée, avec une indication du respect des exigences relatives à la récupération des protéines labiles ou non labiles dans le plasma. Il faut également confirmer la validation des conditions de congélation (74).

La recherche d'agents infectieux dans les dons et les mélanges de sang/plasma, y compris les informations sur les méthodes d'essai et, dans le cas des mélanges de plasma, les données de validation sur les essais utilisés, doivent figurer dans le DPP. Des informations doivent être fournies :

- sur les tests de dépistage des marqueurs d'infection requis conformément à la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, à la directive 2002/98/CE et aux monographies de la Pharmacopée européenne,
- sur tout autre test de dépistage effectué (74).

Concernant les méthodes de dépistage, elles doivent être validées et fournies dans le DPP. En effet, pour les marqueurs sérologiques des dons, il est indispensable de confirmer que les tests sur les dons individuels sont effectués conformément aux instructions d'utilisation des fabricants. Pour les kits de dépistage qui ne sont pas marqués CE, le demandeur doit démontrer qu'ils sont conformes à des normes équivalentes et qu'ils peuvent être considérés conformes à "l'état de l'art" selon les spécifications techniques communes pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, 2002/364/CE17, en accordant une attention particulière aux preuves de la sensibilité de la séroconversion et de la sensibilité du sous-type par rapport à un kit de test marqué CE (74).

En cas de tests de mini-pool par un test d'acide nucléique (NAT) dans le cadre du dépistage des dons individuels, une brève description des procédures analytiques pour les méthodes NAT doit être fournie si des tests non marqués CE sont utilisés (méthodes internes ou kits commerciaux). Il faut fournir un résumé des rapports de validation, ce rapport doit inclure la spécificité, la limite de détection et la robustesse de la méthode. Cependant, si le test est marqué CE, il n'est pas nécessaire de fournir la description des procédures analytiques et le résumé de la validation. Toutefois, les informations sur la limite de détection, en relation avec le don unique, doivent être fournies.

Pour le dépistage des marqueurs viraux dans les pools de plasma, chaque laboratoire, qui les effectue, doit fournir une description de chaque méthode de test et un rapport de validation. Des informations sur la sensibilité du test pour chaque marqueur en fonction de la taille du pool doivent également être mentionnées dans le DPP (74).

Pour le NAT sur les pools de plasma, toutes les méthodes NAT utilisées pour l'analyse des pools de plasma doivent être conformes aux exigences de la PE. Chaque laboratoire qui effectue des tests de pools de plasma par NAT, doit fournir une description de chaque méthode de test NAT et le rapport de validation correspondant. Le NAT pour l'ARN du VHC est requis par la PE. Comme recommandé, la capacité de la procédure analytique à détecter tous les génotypes du VHC doit être démontrée. Si la liste des produits dérivés du plasma pour lesquels le DPP est valide comprend de l'immunoglobuline anti-D pour administration intraveineuse et/ou intramusculaire et/ou du plasma humain (mélangé et traité pour l'inactivation du virus), un NAT pour l'ADN du B19 doit également être effectué (74).

c. Conditions de stockage et transport du plasma

Le DPP doit décrire les conditions de stockage du plasma pour chaque établissement responsable du stockage du plasma, ainsi que les éléments suivants :

- la conformité avec la PE en ce qui concerne le stockage,
- la liste des établissements/centres qui sont impliqués dans ce stockage avec indication de la date de la dernière inspection par une autorité compétente,
- les conditions de stockage (température et durée maximale).

Le DPP doit également décrire les conditions de transport du plasma, ainsi que les éléments suivants :

- La confirmation de la conformité aux exigences de la PE Monographie sur le plasma humain destiné au fractionnement
- La description des flux de transport depuis les établissements/centres de collecte jusqu'aux sites de stockage provisoire, y compris la douane, le cas échéant, puis jusqu'aux sites de fractionnement,

- Une liste des organisations impliquées dans le transport (propres et sous-traitants) et indication de la date de la dernière inspection par une autorité compétente,
- Un résumé système en place pour garantir que le transport est effectué dans des conditions appropriées (temps, température et conformité aux BPF),
- Une confirmation que les conditions de transport sont validées.

Concernant le système en place entre le fabricant de MDS et/ou le fractionneur/transformateur de plasma d'une part, et les établissements de transfusion sanguine d'autre part, il faut que soient définies dans le DPP les conditions de leur interaction et leurs spécifications. Il faut donc que dans le DPP la confirmation de l'existence d'un contrat entre les établissements de transfusion sanguine, d'une part, et le fabricant et/ou le titulaire du DPP, d'autre part, soit établie afin de garantir leur interaction et le respect des exigences en matière de BPF conformément à la directive 2003/94/CE sur les BPF (y compris l'annexe 14 du Guide des BPF de l'UE) et à la directive 2005/62/CE de la Commission. Ce contrat doit également exister pour les produits intermédiaires et les produits dérivés du plasma fournis à des tiers (par exemple, l'albumine fournie pour être utilisée comme excipient). En cas de découverte d'une défaillance grave d'un centre, le fabricant sera immédiatement informé. Il convient de déclarer dans le DPP que tous les établissements de transfusion sanguine ont signé les contrats susmentionnés (74).

C. Libération des lots ou *Batch release*

Les MDS sont des médicaments biologiques sensibles car leur fabrication nécessite un processus complexe, qui est soumis à variabilité ainsi qu'à des matières premières d'origine humaine (dont la composition exacte varie également). Ces médicaments répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments en matière d'autorisation, de sécurité d'emploi et de surveillance, cependant leurs conditions de mise sur le marché sont renforcées via un processus de libération de lots par une autorité nationale (75).

Le contrôle de la libération des lots se fait donc à deux échelles différentes : par le laboratoire fabricant et par une autorité nationale compétente.

La libération de lots est une disposition réglementaire issue des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de MDS mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale. Les lots ainsi libérés peuvent ensuite circuler librement dans l'espace européen. En effet un Etat membre peut, lorsque c'est dans l'intérêt de la santé publique, exiger que le titulaire de l'AMM d'un MDS ou du plasma humains soumette au contrôle d'un laboratoire d'État public ou d'un laboratoire désigné des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament, avant sa mise en circulation. Si les autorités compétentes d'un autre État membre ont déjà examiné le lot en question et l'ont déclaré conforme aux spécifications approuvées, il n'est pas nécessaire de le contrôler une deuxième fois¹³.

Ainsi, un certificat de libération des lots par une autorité de contrôle officielle commun à tous les États membres sera établi pour les lots d'un produit à commercialiser dans un État membre nécessitant la libération des lots par une autorité de contrôle officielle. Ce certificat doit montrer que le lot de produit a été examiné et testé par un laboratoire national officiel de contrôle (OMCL) au sein de l'UE conformément aux directives de libération des lots de l'autorité de contrôle officielle relatives au produit au sein de l'UE et qu'il est conforme aux spécifications approuvées établies dans les monographies pertinentes de la PE et dans l'AMM pertinente.

La procédure de libération des lots de l'autorité de contrôle officielle au sein de l'UE consiste en une évaluation critique du protocole de production et de contrôle du fabricant, des tests sur des échantillons soumis par le fabricant, comme spécifié dans les directives pertinentes et la recherche de marqueurs viraux dans tous les pools de plasma utilisés pour la production de produits sanguins conformément aux directives spécifiques pour chaque produit.

Voici une liste des différents OMCL qui sont habilités à analyser, contrôler et libérer des lots de MDS des différents pays européens :

- L'ANSM pour la France,

¹³ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

- L' Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pour l'Espagne,
- L' Austrian Federal Office for Safety in Health Care (BASG) pour l'Autriche,
- La Danish Medicines Agency pour le Danemark,
- Infarmed pour le Portugal,
- L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) pour l'Italie,
- Le National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) pour l'Angleterre,
- Le Naczelna Izba Lekarska (NIL) pour la Pologne,
- La Norwegian Medicines Agency (NoMA) pour la Norvège,
- Le Paul-Ehrlich-Institut (PEI) pour l'Allemagne,
- Le National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) pour les Pays-Bas,
- Sciensano pour la Belgique,
- Le State Institute for Drug Control (SUKL) pour la République Tchèque,
- L'Institut suisse des produits thérapeutiques (SWISSMEDIC) pour la Suisse.

La libération, effectuée en France par l'ANSM en qualité d'OMCL, se traduit par un examen sur dossier et par des contrôles en laboratoires en matière d'identité, d'efficacité et de sécurité des MDS. Une évaluation exhaustive des données de production et de contrôle du fabricant est aussi réalisée. Les paramètres de contrôle figurent dans des lignes directrices élaborées par l'EDQM. Lorsque le résultat est conforme, il donne lieu à l'émission d'un certificat de libération de lot permettant la circulation du lot sur l'ensemble du marché européen.

Des investissements et des efforts importants de conformité aux standards de qualité européens voire internationaux ont contribué à conforter la fiabilité des résultats des travaux des laboratoires de l'ANSM et à leur donner un positionnement de premier plan au sein du Réseau Européen des Laboratoires de Contrôle des Médicaments (OMCL), piloté par l'EDQM. Ce réseau permet une reconnaissance mutuelle entre les différentes autorités compétentes en matière de contrôles en laboratoire car cette dernière est encadrée par un référentiel commun de qualité. Ce réseau assure également une coordination des programmes de contrôle, en particulier pour la

surveillance du marché européen des médicaments biologiques, biotechnologiques et chimiques (75).

Pour chaque lot, les paramètres critiques à contrôler sont définis entre tous les laboratoires européens au sein de la Direction européenne pour la qualité des médicaments et soins en santé à Strasbourg. Ce travail d'harmonisation permet ainsi une reconnaissance mutuelle entre les États membres (75).

L'EQDM a rédigé des procédures et des guidelines concernant la libération des lots par les autorités de contrôle officielles de l'UE :

Official Control Authority Batch Release (OCABR) Administrative Procedures
EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release
Procedure for Official Control Authority Batch Release of Centrally Authorised Immunological Medicinal Products for Human Use and Medicinal Products Derived From Human Blood and Plasma
Medicinal Products Derived From Human Blood and Human Plasma – Product Specific Guidelines
Clotting Factor Concentrates, Plasma Inhibitor Concentrates and Fibrin Sealants
Human Albumin
Human Immunoglobulin
Human Plasma (pooled and treated for virus inactivation) formerly Solvent-Detergent (SD) Plasma
Protocol for Approval of Plasma Pools

Table 2 : Exemple de procédure et de lignes directrices utilisées pour la libération des MDS.

Il est à noter que l'ANSM est le 4^{ème} centre libérateur de lots de MDS au niveau européen (75).

D. Traçabilité des MDS

La traçabilité des MDS est une obligation légale, elle se définit par l'ensemble des mesures prises pour retrouver l'historique de l'utilisation et la localisation d'un médicament depuis la collecte du sang, sa fabrication, sa distribution, sa dispensation et jusqu'à son administration¹⁴.

La traçabilité doit permettre d'identifier rapidement :

- les prélèvements sanguins à partir desquels a été fabriqué un lot de donné de médicaments,
- les lots de médicaments fabriqués à partir de prélèvements sanguins donnés,
- les lots dont proviennent les médicaments administrés à un patient,
- les patients qui ont reçu les médicaments de ces lots.

Elle est également définie dans la directive 2005/61/CE, article premier, par la capacité à « tracer le cheminement de chaque unité de sang ou de composant sanguin qui en provient, du donneur à sa destination finale, qu'il s'agisse d'un receveur, d'un fabricant de médicaments ou du lieu d'élimination, et inversement ». Elle doit être maintenue comme décrite également dans la directive 2002/98/CE. Elle doit permettre une double traçabilité, une traçabilité descendante c'est-à-dire du donneur vers le patient et une traçabilité ascendante c'est-à-dire du patient vers le donneur.

Puisque des risques de sécurité virale sont présents, les MDS sont particulièrement surveillés. Le système de traçabilité permet de connaître le cheminement du médicament de sa fabrication jusqu'à son administration, puis de mettre immédiatement en place toute mesure corrective nécessaire en cas de survenue d'effets indésirables ou incidents.

Dans le cadre réglementaire européen, les États membres doivent mettre en place des mesures nécessaires pour assurer la traçabilité du sang et des composants sanguins au moyen de procédures d'identification adaptées, de l'archivage des dossiers et d'un système d'étiquetage approprié.

¹⁴ Articles R5121-183 à 195 du Code de la Santé Publique (CSP)

Ils doivent également veiller à ce que le système de traçabilité mis en place dans l'établissement de transfusion sanguine permette de tracer la localisation et le stade de préparation des composants sanguins.

Il est nécessaire que les Etats membres vérifient que chaque établissement de transfusion sanguine dispose d'un système d'identification unique de chaque donneur, de chaque unité de sang collectée et de chaque composant sanguin préparé, quelle que soit sa destination, ainsi que de chaque établissement auquel un composant sanguin a été fourni.

Les Etats membres veillent à ce que tous les établissements soient dotés d'un système d'enregistrement de chaque unité de sang (ou de composant sanguin) reçue, qu'elle soit préparée sur place ou non, et de la destination finale de cette unité reçue, qu'elle soit transfusée, éliminée ou renvoyée à l'établissement de distribution du sang.

Ils doivent également vérifier que chaque établissement de transfusion sanguine dispose d'un identifiant unique qui permette d'établir un lien précis entre l'établissement de transfusion sanguine et chaque unité de sang qu'il a collectée et chaque composant sanguin qu'il a préparé.

Au niveau national, afin d'assurer la traçabilité, des mesures ont été prises concernant le conditionnement des MDS. En effet les MDS sont dotés de trois étiquettes qui sont détachables. Ces étiquettes indiquent la dénomination du médicament, le nom du laboratoire qui exploite le médicament et le numéro de lot du médicament. Elles portent également un code barre qui reprend toutes les informations. Concernant l'emplacement des étiquettes, une d'entre elles est apposée sur l'emballage extérieur et les deux autres sont apposées sur le conditionnement primaire.

Les MDS sont prescrits sur une ordonnance classique et sont portés à l'ordonnancier comme tout médicament de liste I. Cependant, lors de la délivrance d'un MDS, le pharmacien d'officine doit le transcrire aussitôt dans un registre spécial côté et paraphé par le maire ou le commissaire de police¹⁵.

Le pharmacien d'officine peut notamment délivrer deux spécialités : Gammatétanos ® et Rhophlyac ® (76).

¹⁵ Article R5121-186 du CSP

Le registre des MDS a pour but d'enregistrer les informations réglementaires exigées lors de la délivrance des MDS.

Les informations suivantes doivent figurer sur le registre en question :

- Nom et adresse du prescripteur
- Nom, adresse et date de naissance du patient
- Date de délivrance
- Dénomination du médicament
- Quantité délivrée
- Les informations figurant sur l'étiquette de traçabilité détachable du conditionnement extérieur

L'étiquette doit notamment être collée ce registre. Les transcriptions comportent pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre chronologique différent (77).

Les registres et enregistrements sont conservés pendant une durée de quarante ans.

Les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) peuvent avoir accès à ces documents dans le cadre de leurs missions.

Concernant la déclaration des effets indésirables, en France, quelle que soit la nature des effets indésirables, qu'ils soient graves ou non, susceptibles d'être causés par un MDS, ceux-ci doivent être déclarés immédiatement afin de prendre si besoin les mesures correctives adaptées. La collection de ces déclarations permet de constituer une base de données sur la sécurité de ces produits.

E. Particularités logistiques

Les MDS sont des médicaments particuliers qui ont des conditions de stockage, de conservation et de transport qui diffèrent parfois des autres médicaments.

En termes de conservation, les MDS doivent être conservés à l'abri de la lumière (27). En effet la photo-dégradation d'un médicament peut conduire à une diminution

de l'efficacité thérapeutique et parfois à la formation de produits qui peuvent être à l'origine d'effets indésirables ou toxiques.

Les MDS ne doivent pas être congelés, à l'exception des spécialités suivantes (ARTISS[®] EVICEL[®], OCTAPLAS LG[®], TSSEEL[®] et VERSEAL[®]) qui sont conservées à température négative. Les médicaments conservés à température inférieures à 25°C ou 30°C peuvent être conservés au réfrigérateur (entre +2 et +8°C) si la température extérieure est supérieure à 25°C et en l'absence d'indication contraire de l'AMM.

Les médicaments qui se conservent à température négative constituent une singularité parmi les MDS. Les établissements de santé doivent donc veiller à respecter particulièrement la chaîne du froid de ces médicaments. Cela nécessite l'implication des professionnels de santé et des directions de l'établissement pour permettre l'achat de congélateurs, de système de traçabilité des températures, d'alarme en cas de dysfonctionnement, de conditionnements isothermes réfrigérés pour permettre la maintenance des équipements (27).

Il faut tout de même veiller, malgré les conditions de stockage particulières, que les flacons ou les seringues soient amenés à température ambiante avant toute administration aux patients (27).

Il arrive qu'en cas de grands froids ou de fortes chaleurs l'ANSM publie des guides et des précisions pour les MDS (78). Cela a notamment été le cas pour la canicule du mois de juin 2022. L'ANSM a rédigé un document concernant la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur (79).

L'ANSM précise que pour les médicaments conservés à température $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ou 30°C , en particulier les médicaments en solution, l'exposition à des températures supérieures à 40°C (notamment dans les véhicules sanitaires) est particulièrement à risque. En effet, les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide. Compte tenu de la fragilité de ces médicaments, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable

d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques.

Aussi, à titre de précaution, il est recommandé lors des périodes de fortes chaleurs d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits, par exemples :

- Conserver les médicaments au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) en l'absence d'indication contraire de l'AMM,
- Disposer d'emballages isothermes (non réfrigérés) pour leur transport au sein des établissements ou après rétrocession jusqu'au domicile des patients.

En cas de doute, il est conseillé de se rapprocher des laboratoires, le nom et les coordonnées figurent sur l'emballage extérieur et la notice du médicament.

F. Plan de Gestion de Pénurie (PGP)

Depuis le 1^{er} septembre 2021, conformément au décret n°2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national, les laboratoires pharmaceutiques ont l'obligation de constituer un stock de sécurité minimal de deux mois pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) destinés aux patients en France (80).

Les MITM sont les médicaments (ou classes de médicaments) pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie (4).

La plupart des MDS produits sont des MITM et nécessitent donc la mise en place de plan de gestion de pénurie (PGP).

Les PGP ont pour but d'identifier les risques d'indisponibilité et, en cas de difficultés d'approvisionnement, d'apporter dans les meilleurs délais, des solutions pour assurer la continuité des traitements pour les patients concernés.

Ainsi, un stock de sécurité pour l'ensemble des médicaments doit-il être constitué par les industriels. Ce stock doit permettre de couvrir les besoins nationaux pour une période d'au moins deux mois pour les MITM. La période peut être étendue jusqu'à quatre mois sur décision du directeur général de l'ANSM, pour les médicaments ayant

fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock récurrents dans les deux dernières années civiles. Sur décision du directeur général de l'ANSM cette période peut également être réduite. C'est une demande qui peut être faite par les industriels lorsqu'elle concerne des médicaments présentant certaines spécificités :

- Durée de conservation de la spécialité incompatible avec le seuil de 2 mois,
- Production de la spécialité mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine, les besoins relatifs à la spécialité étant saisonniers.

Chaque PGP doit comprendre :

- des informations générales sur le médicament concerné (indications, impact pour les patients, circuit de distribution),
- une appréciation des risques pouvant conduire à une rupture de stock,
- les moyens de maîtrise prévus pour lutter contre ces risques (notamment stocks de sécurité, sites alternatifs de fabrication de la substance active et du produit fini)
- et les mesures de gestion en cas de risque de rupture ou de rupture avérée (contingement du stock résiduel, alternatives thérapeutiques, information des professionnels de santé et des patients, importations de médicaments).

Les tensions sur les approvisionnements des MDS sont sensibles du fait de la spécificité et de la rareté de la matière première, du délai nécessaire à leur fabrication, du marché international et des indications émergentes (81).

Des tensions ont été observées ces dernières années sur différentes catégories de MDS, notamment sur :

- Les facteurs VIII,
- Le fibrinogène, de telle sorte que l'ANSM et le groupe PERMEDES ont réalisé en 2019 un guide de bon usage des spécialités à base de fibrinogène humain en France. Ce guide est disponible sur le site de l'ANSM.
- Les immunoglobulines, donnant lieu à la rédaction de différents circulaires, de recommandations, de messages d'alerte rapide sanitaire, de notes d'information et de proposition de hiérarchisation des indications des Ig humaines intraveineuses (IgIV) actualisées en 2019 (81).

G. Publicité en faveur des MDS

La publicité en faveur d'une spécialité pharmaceutique est autorisée sous réserve de la validité de son AMM. Nous entendons par publicité pour les médicaments à usage humain « toute forme d'information, y compris de démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur (PUI).

Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

- la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;
- les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;
- les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament. »¹⁶

Lorsqu'un médicament fait l'objet d'une réévaluation d'un rapport bénéfice / risque, sa publicité est interdite. Toute publicité en faveur d'un médicament fait obligatoirement l'objet d'un contrôle et d'une autorisation de l'ANSM préalable à toute diffusion, appelé visa de publicité (82).

La publicité des médicaments soumis à prescription ou remboursable peut se faire seulement à destination des professionnels de santé. Une demande doit être adressée à l'ANSM, elle se traduit par l'octroi d'un visa PM qui a une durée de validité de deux ans (82).

Chaque année le directeur de l'ANSM fixe le calendrier des périodes de dépôts de demandes de visas de publicité des médicaments. Aucune demande ne peut être envoyée en dehors de ces demandes (82).

¹⁶ Article L5122-1 du Code de la Santé Publique

Concernant les MDS, du fait du contexte des tensions d'approvisionnement en Ig, toute publicité en faveur d'une spécialité à base d'immunoglobuline humaine doit rappeler l'importance du respect strict de la hiérarchisation des indications des Ig afin d'assurer au mieux la disponibilité de ces médicaments indispensables. Il a été demandé aux laboratoires d'ajouter la mention suivante « Veuillez respecter les recommandations de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes » au niveau des indications thérapeutiques des Ig.

H. Fixation du prix des MDS et tarification

En France, les prix des médicaments ne sont pas librement fixés par l'industrie pharmaceutique. Les prix des médicaments sont fixés à la suite d'une négociation directe avec les entreprises dans un cadre conventionnel liant l'État à l'industrie pharmaceutique. C'est le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui est chargé de ces négociations et *in fine* de la fixation des prix dans le cadre de la mise en œuvre des orientations politiques ministérielles (83).

La fixation de ces prix doit tenir compte avant tout d'une évaluation des performances des médicaments par une commission de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de leur utilisation prévisible. La commission de la Transparence (CT) de la HAS est une commission consultative indépendante de professionnels de santé experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments. La réglementation impose au CEPS de prendre connaissance des avis de la CT avant de négocier les prix avec les industriels du médicament (84).

*Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique demande le remboursement de son médicament, la mission principale de la CT est de statuer si le nouveau médicament constitue ou non un progrès thérapeutique par rapport aux médicaments à même visée thérapeutique déjà présents sur le marché. Pour se faire, la CT définit l'importance de ce progrès par l'amélioration du service médical rendu (ASMR) pour lequel il existe cinq niveaux : niveau I (progrès majeur), niveau II (progrès important), niveau III (progrès modéré), niveau IV (progrès mineur) et niveau V (absence de progrès) (83).

Il est écrit dans le code de la sécurité sociale que tout nouveau médicament n'apportant pas de progrès par rapport à ceux existants doit permettre des économies pour l'Assurance maladie, ainsi il devrait donc être moins cher que ceux déjà présents sur le marché. A l'inverse tout nouveau médicament apportant un progrès peut obtenir du CEPS un prix plus élevé que ses comparateurs. Ainsi, les progrès thérapeutiques médicamenteux sont susceptibles d'induire un surcoût, l'importance de ce surcoût doit prendre en compte le niveau d'ASMR attribué.

En fonction du niveau d'ASMR obtenu, l'industriel peut prétendre à une garantie de prix européen, notamment si son niveau d'ASMR est compris entre I et III. Dans ce cas, le CEPS garantit que le prix du médicament ne pourra pas être inférieur à ceux pratiqués au Royaume-Uni, en Allemagne, en Italie et en Espagne. Ce prix européen est accordé pour une durée de cinq ans (84).

Il est demandé à la CT de déterminer la population cible de chaque médicament. En effet cela permet de déterminer le volume prévisible des ventes et donc de connaître le montant global du coût du produit.

Ainsi, le prix est fixé par le CEPS, après négociation avec le laboratoire fabricant le médicament, en tenant compte des éléments suivants :

- de l'avis de la HAS sur l'efficacité et l'ASMR,
- du prix des médicaments à même visée thérapeutique,
- des volumes de ventes prévus ou constatés,
- de la population cible,
- des prix pratiqués à l'étranger.

Ainsi, concernant la vente des spécialités pharmaceutiques en ville, lorsque ces dernières sont prises en charge ou remboursables par l'assurance maladie, elles bénéficient d'un prix administré. Lorsque les spécialités sont dispensées par les officines de ville, le prix public de vente est fixé par le CEPS.

En revanche, la plupart des MDS ne sont pas dispensés par les officines de ville mais par les PUI. En effet, la grande majorité des MDS sont rétrocedables et dans ce cas les conditions de prise en charge par l'assurance maladie sont particulières. Pour être

rétrocedables, les MDS doivent être inscrits sur la liste de rétrocession. Cette liste fait l'objet d'un arrêté cosigné par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. L'arrêté précise les indications remboursables, qui peuvent être l'ensemble des indications de l'AMM ou être restreintes à certaines indications particulières. Par ailleurs, les ministres peuvent subordonner la prise en charge à des conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique, l'organisation des soins ou à un dispositif de suivi des patients traités ; ils peuvent prévoir des conditions particulières de prescription, de dispensation ou d'utilisation, notamment de durée de prise en charge ou de délivrance.

Ainsi, dans le cadre de la rétrocession, le prix de cession de MDS rétrocedables est fixé par le CEPS dans le cadre d'une procédure de déclaration de prix. Le prix de cession au public des médicaments inscrits sur la liste de rétrocession est fixé par convention entre le laboratoire exploitant et le CEPS ou, à défaut d'accord, par décision unilatérale du CEPS. Le prix de cession au public correspond au prix de vente aux établissements de santé par le laboratoire exploitant, majoré de la TVA et d'une marge forfaitaire de rétrocession (85).

Concernant la tarification des MDS dans le milieu hospitalier, cette dernière est particulière en France. La tarification à l'activité (T2A) est une méthode de financement des établissements de santé qui a été mise en place en France à partir de 2004 dans le cadre du plan « Hôpital 2007 ». Elle a pour but de mesurer et d'évaluer l'activité effective des établissements en vue de déterminer les ressources allouées (86).

La T2A constitue désormais le mode presque unique de financement pour les activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCOO) des établissements de santé aussi bien publics que privés. Ainsi les ressources des établissements de santé sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à une estimation des recettes. Le prix de chaque activité en MCOO est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé via le mécanisme des groupes homogènes de séjours (GHS) / groupes homogènes de malades (GHM).

Cependant dans le cadre du dispositif de la T2A, le ministère de la Santé a prévu un système spécifique de financement, hors tarif des GHS, pour les médicaments et les dispositifs médicaux innovants et onéreux. L'objectif de cette disposition est d'assurer

un meilleur accès des patients aux thérapeutiques innovantes, tout en mettant en place un système permettant de réguler les dépenses liées aux médicaments prescrits dans le cadre des innovations.

Ainsi, il existe un référentiel appelé « liste en sus de la T2A » qui récapitule l'ensemble des indications inscrites aux « collectivités ». Cette liste est issue de la collaboration du Ministère des solidarités et de la santé avec les Observatoires du médicament des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT), l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et la HAS (87).

Ce référentiel permet de rassembler, en un document unique, l'ensemble des spécialités et indications inscrites. En France, l'inscription d'un produit de santé sur la "liste en sus" permet une prise en charge financière par l'assurance maladie en supplément des tarifs "standards" d'hospitalisation pour certaines indications thérapeutiques au caractère innovant (88).

Pour être facturables en sus de la T2A, les médicaments et les dispositifs médicaux doivent répondre aux critères suivants :

- représenter un coût de traitement journalier élevé ;
- introduire une hétérogénéité dans l'évaluation des coûts par séjour ;
- figurer sur une liste limitative établie par le ministre de la Santé ;
- avoir été prescrits dans le cadre d'une hospitalisation en moyens et courts séjours et en obstétrique (MCO) ou en hospitalisation à domicile (HAD) (89).

La majorité des MDS sont agréés aux collectivités et sont inscrit sur la liste en sus pour une ou plusieurs de leurs indications, ceci signifie qu'ils peuvent être dispensés dans un cadre hospitalier et qu'ils sont donc facturables en sus de la T2A. La majorité des MDS font donc l'objet d'un paiement en sus des tarifs GHS, leur utilisation doit donc respecter les bonnes pratiques établies dans un contrat d'établissement. Il est nécessaire de s'informer des mises à jour de cette liste, qui évolue régulièrement. Pour qu'un établissement puisse bénéficier du remboursement intégral de ces médicaments, leur utilisation doit être conforme à l'AMM. Par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas au référentiel de bon usage, il doit porter au dossier médical du patient l'argumentation qui l'a conduit à prescrire (publications...) et informer le patient (27).

Partie 3 : Perspectives et avenir des MDS

I. Vers un don de sang et de plasma rémunéré en France ?

A. Les instances internationales et nationales

Le 13 juin 2016, l'OMS publiait un communiqué intitulé « Le don de sang volontaire non rémunéré doit augmenter rapidement pour atteindre l'objectif de 2020 ». En effet l'OMS invite et encourage tous les pays à se doter de services de transfusion reposant intégralement sur le don de sang volontaire et non rémunéré. En 2016, seuls 62 pays assuraient près de 100% de leur approvisionnement en sang au moyen des dons volontaires et non rémunérés, contre 34 pays qui dépendaient de donneurs rémunérés pour plus de 75% de leur approvisionnement en sang (90).

Cependant, l'objectif fixé par l'OMS, atteindre 100% de dons volontaires et non rémunérés en 2020, paraissait très ambitieux, notamment concernant la collecte de plasma destiné à l'industrie du fractionnement (91).

En France, comme nous l'avons précédemment évoqué, les piliers fondateurs du don de sang sont le bénévolat, l'anonymat, la gratuité et le volontariat. C'est L'EFS qui veille au respect de ces piliers. Ce don, volontaire et non-rémunéré est également préconisé par les instances internationales telles que l'OMS, la Société Internationale de Transfusion Sanguine (ISBT), l'Alliance Européenne du Sang (EBA) et le Conseil de l'Europe (91).

B. Difficultés de la filière du don sang et du plasma

En 2022, l'EFS tire la sonnette d'alarme, au mois de février 2022, les médias alertent et relaient un « bulletin d'urgence vitale » (92).

L'EFS informe que « le niveau des réserves de sang de la France est aujourd'hui en dessous du seuil de sécurité ». En effet, ce constat concerne notamment les pays

de la Loire où 10 000 produits sanguins sont nécessaires alors que seulement 8 290 sont disponibles. La réserve nationale de poches de globules rouges est de 70 000 alors qu'il en faudrait 100 000. Cette situation peut tout à fait s'avérer dangereuse pour les patients. En juin 2022, l'EFS publie à nouveau un « bulletin d'urgence », les stocks de produits sanguins sont toujours en baisse à l'approche des vacances d'été, afin d'attirer des donneurs (93).

L'EFS déploie d'importants moyens de communication mais les nouveaux donneurs manquent à l'appel.

Faudrait-il rémunérer les donneurs dans le but de les inciter à donner leur sang régulièrement et d'attirer de nouveaux donneurs ? (94)

Ce ne sont pas seulement les pénuries dons de sang et de plasma qui plaident en faveur de la rémunération du don, mais également la présence sur le marché français de MDS produits à partir de dons rémunérés. En 2017, les médias ont diffusé l'information selon laquelle plusieurs groupes pharmaceutiques distribueraient en Europe et sur le marché français un médicament dérivé de don de plasma pour lequel les donneurs étaient rémunérés aux Etats-Unis. Or, si la distribution sur le marché européen de MDS issus de dons rémunérés était avérée, cela pourrait remettre en cause les législations françaises et européennes.

La France doit-elle permettre la distribution de MDS produits à partir de dons rémunérés sur son sol ? Doit-elle s'adapter et autoriser la rémunération du don sur son territoire ?

Depuis 2017, le marché français de l'immunoglobuline est affecté par des pénuries dues à la fois à une offre insuffisante et à une demande accrue. Les difficultés de fabrication rencontrées par le LFB en 2017 en sont la principale cause, l'entreprise contrôlant environ un tiers du marché (95). Une injonction de l'ANSM a été émise début 2017, des déviations par rapport aux normes au processus industriel, ayant été mises en évidence. L'ANSM a réitéré en mai 2018 une injonction portant sur la quasi-totalité des points de l'injonction initiale ainsi que de plusieurs nouveaux points car il a été jugé que les réponses apportées par le LFB étaient insuffisantes (96). Ces injonctions portaient sur l'insuffisance du système qualité, le non-respect des autorisations de

mise sur le marché (AMM) par le processus de production et la non-conformité de plusieurs équipements aux bonnes pratiques pharmaceutiques (6).

Malgré les efforts de l'entreprise pour maintenir la production, le recours à des fournisseurs étrangers (Octapharma et CSL Behring) est devenu nécessaire.

Du côté de la demande, l'augmentation de celle-ci est notamment due à une hausse de l'incidence des maladies : nouveaux patients affectés d'immunodéficiences primaires et secondaires, de maladies neurologiques, de maladies auto-immunes, etc (95).

Pour les MDS commercialisés en France et disposant d'une AMM nationale l'ANSM s'assure que, lorsque les collectes de plasma proviennent de l'étranger, les laboratoires ne commercialisent en France que des MDS préparés à partir de dons de sang non rémunérés. Concernant le plasma à finalité transfusionnelle pour lequel un processus industriel intervient dans sa production, l'ANSM s'assure également que les laboratoires n'utilisent pour la fabrication de ces MDS que du plasma issu de dons du sang non rémunérés.

Cependant, pour couvrir des besoins, notamment pour les maladies rares, il s'avère nécessaire de diversifier l'offre avec des produits préparés à l'étranger. Pour ces MDS, fabriqués à partir de collectes de plasma rémunérées, l'ANSM met en œuvre tous les moyens nécessaires pour assurer leur sécurité sanitaire (94). Les laboratoires concernés peuvent demander une dérogation à l'ANSM pour utiliser du plasma issu de don rémunéré. Cette dérogation doit être renouvelée régulièrement. Il est donc autorisé à titre dérogatoire, de mettre sur le marché français des MDS produits à partir de dons rémunérés.

Si l'importation de MDS issus de dons rémunérés est justifiée par la nécessité de traiter des patients en situation d'urgence sanitaire, elle est révélatrice d'un dysfonctionnement et d'une contradiction puisque c'est le principe de la rémunération qui se trouve indirectement cautionné (97).

C. Considérations concernant le don de sang et de plasma

Répondre au défi de la disponibilité des produits sanguins, en prenant en compte les besoins et la disponibilité du marché est un exercice qui devient à l'heure actuelle difficile. En effet le marché du plasma et des MDS, comme nous l'avons précédemment évoqué, est conditionné en partie par la demande. En cas de baisse des réserves, comme c'est le cas en France, des initiatives sont prises pour mobiliser les donateurs sur une base qui est en France évidemment volontaire (98). Regardons maintenant les différents aspects qui entourent le don de sang pour comprendre les enjeux de l'acte du don de sang et de plasma.

1. Le don de sang, un acte de solidarité et de citoyenneté

Concernant le don de sang, il faut tout d'abord rappeler que le don de sang est avant tout un acte citoyen de solidarité. L'acte du don de sang en France peut être considéré comme altruiste puisque qu'aucun bénéfice matériel direct n'est attendu de la part du donneur (99). Donner son sang permet d'exprimer d'une certaine manière son appartenance à la société. Bien que le don altruiste ce soit imposé dans la période d'après-guerre, il se trouve aujourd'hui en difficulté, notamment avec la culture individualiste qui règne dans notre société (97).

Un sondage effectué en Suisse au cours des dix dernières années a posé la question suivante « Pour quelle raison donnez-vous votre sang ? », la plupart des sujets interrogés ont répondu « parce qu'un jour, je pourrais en avoir besoin ». Ici nous sommes donc dans la logique du contre-don « anticipé ». Vouloir aider les autres et être aidé en cas de besoin n'est pourtant pas en désaccord avec le principe de solidarité (99).

2. Le don de sang et de plasma, un acte volontaire

Pour augmenter le nombre de dons et les réserves nationales, la solution serait-elle d'obliger les citoyens à donner leur sang ? Donner son sang peut également apparaître comme une obligation civique ou morale mais cela ne permet pas de rendre le don de sang obligatoire. Il y a une contradiction évidente entre le don de sang conçu

comme un acte de générosité et la volonté d'en faire un acte obligatoire par différents moyens de pression. Ce qui donne un sens au don de sang et de plasma c'est justement le sentiment d'accomplir un acte généreux. Si le don de sang devient obligatoire alors il cesse d'être un don (98).

3. Le don sang, un acte non rémunéré en France

Dans le domaine de la transfusion, différents types de dons s'opposent : les « dons gratuits », « dons rémunérés » et les « dons compensés ». Concernant la rémunération du don, la notion de don est incompatible avec celle du commerce. En effet selon la définition du don, celui-ci doit forcément être gratuit, c'est un oxymore que de dire « don rémunéré », il serait plus logique de remplacer cette expression par « sang vendu » (91).

Si le don de sang est gratuit pour le donneur et ne génère pas de profit en France, c'est notamment parce que le sang et le plasma font partie du corps humain et donc commercialiser le sang et le plasma portent atteinte à la dignité de la personne (98).

Rappelons que le corps de chacun est protégé par l'article 16-1 du Code Civil, en effet, la loi stipule que « chacun a droit au respect de son corps. Le corps est humain est inviolable. Le corps humain, ses éléments et ses produits ne peuvent faire l'objet d'un droit patrimonial. » La non-patrimonialité du corps humain signifie qu'aucune valeur pécuniaire ne peut être attribuée au corps humain, à ses éléments et produits. Le principe de non-patrimonialité du corps humain, allant de pair avec celui de la dignité humaine a été réaffirmé à plusieurs occasions par la jurisprudence (100).

Dans la même lignée, l'article 16-6 du code civil interdit qu'une rémunération soit allouée à celui qui se prête à une expérimentation sur sa personne, au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de celui-ci.

L'article 16-5 du Code Civil stipule également que « Les conventions ayant pour effet de conférer une valeur patrimoniale au corps humain, à ses éléments ou à ses produits sont nulles. » C'est le principe d'indisponibilité du corps humain qui est ici rappeler. L'indisponibilité du corps humain signifie que si la personne souhaite user de

son corps, elle ne peut pour autant pas le céder. Le corps humain n'est pas une chose c'est pourquoi il est hors du commerce.

La loi française, article 16-3 du code civil, précise également qu'aucune atteinte ne peut porter à l'intégrité du corps humain à l'exception de nécessité médicale pour la personne ou à titre exceptionnel dans l'intérêt thérapeutique d'autrui. Le recueil du consentement de la personne intéressée doit être probablement être obtenu, sauf dans le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir.

Afin de pallier les difficultés rencontrées par l'EFS concernant la diminution du nombre de dons, dans son rapport public annuel de 2019 sur la filière du sang en France, la Cour des comptes propose de procéder à une indemnisation systématique du don de plasma. Cependant, le modèle éthique français empêche la possibilité visant à rémunérer le donneur. En revanche, il est vrai qu'il existe un dédommagement des donneurs pour les éventuels frais engagés, notamment en ce qui concerne le trajet effectué par le donneur pour se rendre au centre de collecte de plasma. Le modèle français basé sur la gratuité est défendu par les autorités françaises devant la Commission européenne (100).

La rémunération du don pose des questions éthiques mais aussi sécuritaires. En effet, une personne dans le besoin pourrait avoir des intérêts à dissimuler des informations lors du questionnaire d'évaluation et se mettre en danger en donnant par exemple plus souvent son sang que ne l'autorise la législation (99).

L'OMS a également déclaré le 14 juin 2011 « Le don de sang par des bénévoles non rémunérés est le meilleur moyen d'assurer la sécurité lors d'une transfusion ». En effet, selon l'EFS « le donneur de sang rémunéré peut lui, avoir besoin d'argent et être tenté notamment de dissimuler au médecin, qui décide de son aptitude au don, son véritable état de santé, dans l'unique but d'être payé. La surreprésentation de personnes économiquement vulnérables et éloignées des systèmes de soins pourrait accroître les risques sanitaires » (100).

La rémunération des dons permettrait peut-être de constituer de plus grandes quantités de stocks de produits sanguins : cependant cela ne doit pas se faire au détriment de la sécurité des receveurs, des patients. Sachant que les dons de sang et de plasma sont rémunérés aux Etats-Unis et également dans d'autres Etats de l'Union

européenne, tels que l'Allemagne ou l'Autriche, il serait intéressant de faire une étude portant sur le nombre de poches de plasma collectées qui ont dues être rejetées lors du contrôle qualité de ces dernières. Les Etats permettant la rémunération des dons de sang enregistrent-t-ils un taux de rejet des poches non conformes aux normes virales requises plus élevée ? Enregistrent-t-ils davantage de cas de transmission de virus chez les patients recevant les transfusions et les MDS ?

La France ne semble pour l'instant pas prête à changer son modèle éthique pour permettre la rémunération du don de sang. A ce jour, elle ne compte pas non plus rendre le don de sang obligatoire à ses citoyens. La France peut s'appuyer sur le soutien de l'OMS et des autres instances internationales pour reconnaître l'importance du don de sang non rémunéré.

Les poches de plasma sont de issus de dons et sont ensuite transformées en produits industrialisés, la poche de plasma devient donc un produit marchand doté d'un prix. En effet la poche est ensuite échangée sur un marché. Selon l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles, le tarif de cession des produits sanguins labiles et des plasmas pour fractionnement comprend, en plus du produit lui-même, le récipient et son étiquette, les frais de prélèvement, qualification, stockage et distribution ainsi que le conseil transfusionnel, à l'exclusion des frais de livraison. Cependant, un arrêté publié le 25 mars 2022 modifie l'arrêté du 9 mars 2010. Ce nouvel arrêté entrera en vigueur le 1er janvier 2023. On remarque notamment que le prix du plasma pour fractionnement a augmenté de 9,1% entre 2021 et 2022.

Voici donc un comparatif des prix de cession hors taxe (HT) en 2021 et 2022 pour le plasma :

Catégorie de produit	Année 2021	Année 2022
Plasma pour fractionnement provenant de plasmaphérèse, dit de catégorie 1, de volume supérieur ou égal à 400 ml, le litre	110,00	120,00
Plasma pour fractionnement provenant de plasmaphérèse, dit de catégorie 1, de volume inférieur à 400 ml, le litre	83,12	90,68

Plasma pour fractionnement provenant de plasmaphérèse, dit de catégorie 2, le litre	51,37	56,04
Plasma pour fractionnement provenant de déplasmatisation de sang total, dit de catégorie 1, le litre	76,7	76,70
Plasma pour fractionnement provenant de déplasmatisation de sang total, dit de catégorie 2, le litre	47,4	47,40
Plasma pour fractionnement provenant des départements d'outre-mer, le litre	47,4	47,40

Majoration du litre pour spécificité antitétanique :

Concentration en anticorps supérieure à 20 UI par ml appliquée au : — plasma de catégorie 1 provenant de plasmaphérèse	134,51	134,51
— plasma de catégorie 1 provenant de déplasmatisation de sang total	133,41	133,41
Concentration en anticorps entre 8 et 20 UI par ml appliquée au : — plasma de catégorie 1 provenant de plasmaphérèse	114,51	114,51
— plasma de catégorie 1 provenant de déplasmatisation de sang total	83,41	83,41

Majoration du litre pour spécificité anti-HBs :

Concentration en anticorps supérieure à 20 UI par ml appliquée au : — plasma de catégorie 1 provenant de plasmaphérèse	214,51	214,51
— plasma de catégorie 1 provenant de déplasmatisation de sang total	189,41	189,41
Concentration en anticorps entre 8 et 20 UI par ml appliquée au : — plasma de catégorie 1 provenant de plasmaphérèse	144,51	144,51
— plasma de catégorie 1 provenant de déplasmatisation de sang total	111,41	111,41

Table 3 : Tarifs de cession des produits sanguins labiles et des plasmas pour fractionnement en 2021 et en 2022

Au-delà de seuils annuels déterminés dans le cadre des relations prévues à l'article L. 5124-14 du code de la santé publique, le tarif de cession du litre de plasma spécifique anti-HBs de plasma de catégorie 1 provenant de plasmaphérèse et de plasma de catégorie 1 provenant de déplasmatisation de sang total est fixé à 120 euros HT.

II. Vers des médicaments recombinants ?

Le sang est une matière première qui est avant tout atypique et qui nécessite beaucoup de vigilance en termes de sécurité sanitaire. L'utilisation de médicaments recombinants pourrait faciliter le processus et notamment celui de la sécurité sanitaire. L'industrie pharmaceutique devrait-elle se tourner entièrement vers des médicaments recombinants ? Existe-t-il d'autres alternatives thérapeutiques que les médicaments recombinants ?

A. Inconvénients des MDS

Dans un premier temps, il faut prendre en compte que la quantité de sang et de plasma disponible pour la fabrication de MDS est complètement dépendante de l'approvisionnement du marché du plasma. Ce marché est dépendant de la quantité de dons qui sont réalisés, ces derniers varient en fonction des pays, des années, il existe donc un véritable risque de pénurie. Le marché du plasma a notamment été fragilisé par la crise sanitaire du coronavirus que nous avons traversée de 2020 à 2022.

Par ailleurs, les MDS pourraient exposer les patients au risque de transmission d'agents infectieux si les processus n'étaient pas suffisamment maîtrisés (101).

B. Le développement de médicaments recombinants pour l'hémophilie A et B

Le traitement substitutif des maladies hémorragiques congénitales, hémophilies A et B, maladie de Willebrand et les déficits rares de la coagulation reposait sur des MDS et des dérivés plasmatiques jusque dans les années 1990 (101). Le premier facteur recombinant commercialisé est le facteur VIII (FVIII). C'est le clonage du gène du FVIII en 1984 qui a permis de mettre à disposition des préparations de FVIII recombinant (102).

Aujourd'hui en France, nous disposons d'un arsenal de différents médicaments recombinants et de MDS pour traiter l'hémophilie A. Le marché des facteurs anti-hémophiliques A est assuré à 85% par des produits recombinants, au niveau mondial : ce taux est variable en fonction des pays (101).

De nombreux produits FVIII dérivés du plasma et recombinants sont maintenant disponibles. Par exemple

- FVIII recombinant de première génération : Recombinate ®
- FVIII recombinant de deuxième génération : Refacto ®
- FVIII recombinant de troisième génération : Xyntha ®
- FVIII recombinant de quatrième génération : Nuwiq ®
- FVIII recombinant de troisième génération à demi-vie prolongée : Adynovate ®
- FVIII recombinant de quatrième génération à demi-vie prolongée : Eloctate ®

Les produits FVIII recombinants de première génération, tels que Recombinate®, étaient fabriqués à partir du gène FVIII complet et contenaient à la fois des protéines animales et de l'albumine humaine dans le processus de production. Puis en supprimant la majeure partie du domaine B du FVIII il a été découvert que la sécrétion de la cellule dans le processus de recombinaison était améliorée. C'est ainsi que des produits FVIII à domaine B supprimé (BDD) tels que Refacto® ont été développés.

Les facteurs de deuxième génération, comme Kogenate®, ont supprimé l'albumine humaine comme agent stabilisateur car on craignait les agents pathogènes inconnus.

Les FVIII de troisième génération, ont été introduits au cours des cinq dernières années. Les produits FVIII à demi-vie prolongée ont apporté de nouvelles

améliorations comme la possibilité de réduire le nombre de perfusions programmées. Malgré les différentes demi-vies rapportées dans les études des FVIII, il est communément admis que la demi-vie des FVIII standards se situe entre 8 et 12 heures, avec des variations individuelles. Plusieurs stratégies ont été mises au point pour prolonger la demi-vie du FVIII, comme la fixation d'un fragment PEG, d'albumine ou du fragment Fc d'une immunoglobuline à la protéine FVIII. Même avec un gain modeste de la demi-vie, la diminution de la fréquence des perfusions peut améliorer considérablement la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie.

Les options de traitement de l'hémophilie A n'ont jamais été aussi nombreuses avec l'approbation de plusieurs nouveaux produits de FVIII recombinant et les nouveaux produits FVIII à longue durée de vie. D'autres produits de facteur qui sont encore en développement.

C. Avantage des recombinants

Les médicaments recombinants présentent plusieurs avantages par rapport aux MDS.

Le principal avantage est la possibilité de production qui est illimitée contrairement aux MDS, qui nécessitent des milliers de dons pour constituer un lot de MDS (101).

Le deuxième avantage des recombinants par rapport aux MDS, est l'absence de risque de transmission d'infection par agent transmissible. En effet, le développement du FVIII recombinant a été initialement motivé par la nécessité de traiter les patients atteints d'hémophilie A avec des concentrés de FVIII sans risque de transmission d'agents infectieux. La sécurité du FVIII recombinant a été améliorée en éliminant complètement les protéines animales ou humaines du processus de fabrication, afin que les patients ne soient pas exposés à des agents pathogènes connus ou émergents (103).

D. Limites des recombinants

La fabrication des médicaments recombinants pourrait être perturbée par des épidémies. En effet, des pièces particulières, tels que des filtres, interviennent dans le processus de fabrication. Or nous avons pu constater que lors de la crise du Covid 19 de nombreux pays étaient à l'arrêt, notamment la Chine, ainsi de nombreuses pièces de fabrication auraient pu être manquantes, ce qui auraient pu fortement impactée la fabrication des médicaments recombinants.

1. L'hémophilie A

Les médicaments recombinants ont également des limites. Il faut souligner que la complication la plus redoutée dans le traitement de l'hémophile A est le développement d'anticorps anti-FVIII neutralisants ou « inhibiteurs » qui surviennent chez 25 à 30 % des patients atteints d'hémophilie (102).

Le développement d'inhibiteurs entraîne la nécessité de trouver de nouveaux traitements avec des agents de contournement et des protocoles d'induction de tolérance immunitaire lourds et coûteux. La raison pour laquelle l'immunogénicité des FVIII est si élevée n'est pas claire, mais il semblerait que ce soit une combinaison d'ethnicité, de mutation génétique et de facteurs environnementaux (102).

Les résultats de l'essai clinique intitulé « Study on Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET) » indiquent que les FVIII recombinants présenteraient des taux de formation d'inhibiteurs plus élevés que les FVIII dérivés du plasma (102).

Cependant l'utilisation du FVIII recombinant est devenue la norme dans la plupart des cliniques américaines et européennes. Les résultats de l'essai SIPPET ne font que rendre plus confuse la question de savoir quel facteur est le plus approprié pour chaque patient : est-ce le FVIII plasmatique ou FVIII recombinant ? Pourquoi les FVIII dérivés du plasma présenteraient-ils moins d'immunogénicité que les FVIII recombinant ? (102)

La première réponse à cette question pourrait être que la plupart des produits FVIII recombinants sont produits à partir d'une lignée cellulaire non humaine et contiennent

donc des différences dans les modifications post-traductionnelles de la protéine FVIII résultante.

Une deuxième raison qui est proposée est que les complexes préformés contenant du VWF entraînent une immunogénicité réduite (102).

Il faut noter que les études pharmacocinétiques ont montré que le simoctocog alfa (Nuwiq) a une demi-vie plus longue que l'Advate®, qui est le même produit recombinant fabriqué dans des lignées cellulaires non humaines. Il est donc tentant de supposer que le modèle de glycosylation humain augmente l'affinité du FVIII pour le VWF, ce qui non seulement augmente la demi-vie mais diminue également l'immunogénicité du FVIII. Il convient également de mentionner que les produits FVIII dérivés du plasma contiennent également de nombreuses autres protéines qui peuvent influencer l'immunogénicité du FVIII (102).

En ce qui concerne l'essai SIPPET, le conseil consultatif médical et scientifique (MASAC) de la National Hemophilia Foundation a souligné le fait que l'essai SIPPET différait des études prospectives antérieures comparant le FVIII dérivé du plasma au FVIII recombinant, telles que RODIN et l'essai du réseau pédiatrique européen (PedNet), qui n'ont trouvé aucune différence significative (102).

Les origines ethniques des patients de l'essai SIPPET (principalement originaires d'Égypte, d'Inde et d'Iran) différaient considérablement de celles des patients des autres études, c'est pourquoi ils ont conclu que les résultats pouvaient ne pas être applicables à la communauté des hémophiles américains, qui sont principalement caucasiens. Ils ont souligné qu'aux États-Unis, la majorité des patients reçoivent des perfusions prophylactiques et que des produits de troisième génération sont utilisés, ce qui diffère de la population étudiée. Ils ont recommandé que les résultats de l'étude SIPPET ne soient pas applicables à la population américaine et que le risque de développement d'inhibiteurs soit mis en perspective avec le risque infectieux potentiel de virus émergents, qui n'a pas été testé avec les procédés de fabrication actuels (102).

Le développement des inhibiteurs reste le fléau du traitement de l'hémophilie A, des améliorations sont nécessaires pour minimiser le développement d'inhibiteurs. Les nouvelles molécules prometteuses offrent des possibilités intéressantes (102).

2. L'hémophilie B

Pour certains médicaments recombinants, comme ceux qui traitent l'hémophilie B, l'immunogénicité est moins importante que lors de l'hémophilie A. 30 % d'hémophiles A sévères développent un anticorps inhibiteur contre le facteur VIII, seuls 3 % des hémophiles B subissent cette complication contre le facteur IX. La récupération plasmatique après injection d'une quantité fixe de facteur IX recombinant est moins bonne et sa demi-vie plasmatique est plus courte que celle du MDS (101).

3. Maladies hémorragiques congénitales rares

Dans le domaine des maladies hémorragiques congénitales rares, hors hémophilie, les produits recombinants ont été très peu développés, sûrement parce que ce marché est peu lucratif (101).

Tous les MDS n'ont pas été remplacés par des médicaments recombinants, par exemple certaines maladies reposent sur l'utilisation du complexe pro-thrombique (PPSB) (101).

Bien que le débat des places respectives des dérivés plasmatiques face aux recombinants dans l'hémophilie ne soit pas clos, les MDS risquent de laisser la place de façon quasi complète, du moins dans notre pays, aux recombinants dans le traitement de l'hémophilie qui constitue la principale application et la plus prometteuse en termes de marché. En revanche, les MDS garderont encore sûrement une place importante dans le traitement des maladies hémorragiques, en particulier dans les déficits congénitaux rares (101).

III. Vers la thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie A et B ?

Les médicaments recombinants ne sont pas l'unique alternative aux MDS pour traiter l'hémophilie A.

Le but de la thérapie génique est de fournir une copie fonctionnelle du gène responsable de la maladie qui est soit absent, soit exprimé sous forme de protéine non fonctionnelle. Ainsi, elle peut être très efficace pour traiter des maladies monogéniques, telles que l'hémophilie.

Il faut savoir que le phénotype hémorragique est sensible à une large gamme de taux de niveaux de facteurs, ainsi une régulation précise n'est pas nécessaire. De plus, puisque les protéines des facteurs de la coagulation sont sécrétées dans la circulation sanguine, il est possible de corriger le trouble de la coagulation par l'insertion de gènes dans une fraction des hépatocytes. Il faut souligner que le FVIII et le FIX peuvent être synthétisés dans des cellules et des tissus non indigènes. Par exemple, même si le FVIII est naturellement sécrété par des cellules endothéliales spécialisées et des cellules endothéliales extra-hépatiques, l'expression du gène dans les hépatocytes a permis de générer une protéine fonctionnelle qui a restauré l'hémostase chez des modèles animaux et des patients humains.

Pour les patients des pays en développement présentant des comorbidités et des mortalités résultant d'un approvisionnement insuffisant en facteurs, la thérapie génique pourrait apporter un avantage significatif en fournissant une source continue de facteurs de coagulation à partir d'un seul traitement (103).

L'obstacle principal de la thérapie génique est l'insertion inefficace du gène thérapeutique dans les cellules et tissus cibles. Cet obstacle a été contourné par l'utilisation de vecteurs viraux dérivés de virus de mammifères qui ont naturellement évolué pour insérer leur charge génétique dans les cellules et les tissus. Ces vecteurs contiennent des séquences virales et leurs gènes pathogènes, réplicatifs et structurels sont remplacés par la cassette génétique thérapeutique. Au fil des ans, le transfert de gènes in vivo dans le foie à l'aide de vecteurs de type vecteurs viraux adéno-associés (AAV) a donné les meilleurs résultats dans les études précliniques et cliniques avec plusieurs études cliniques pour l'hémophilie A et B recrutant des patients pour les essais de phase 3 (103).

IV. Hemlibra ®, un nouveau traitement prometteur

L'Hemlibra ®, dont la dénomination commune internationale (DCI) est emicizumab, est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique produit par la technologie de l'ADN recombinant par le laboratoire Roche (104).

Ce médicament est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII et chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII (104).

Le mécanisme d'action de l'emicizumab est très différent de celui des FVIII. L'anticorps monoclonal va se lier au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa nécessaire pour une hémostase efficace. L'emicizumab n'a aucune homologie structurelle avec le facteur VIII. Ainsi il n'induit pas et ne favorise pas non plus le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII (99).

Un des avantages majeurs de ce médicament est la posologie. En effet, ce médicament peut être administré par voie sous-cutanée à différents intervalles : hebdomadaire, toutes les deux ou toutes les quatre semaines, offrant un véritable confort aux patients (105).

La CT a attribué un ASMR de niveau II, c'est-à-dire important par rapport aux agents by-passants (FEIBA ® et NOVOSEVEN®) dans le cas de la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur. Le service médical rendu (SMR) a également été évalué comme important dans le cas de son utilisation en prophylaxie des épisodes hémorragiques uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII de type fort répondeur (106).

Ce médicament est actuellement sous surveillance renforcé car ayant obtenu son autorisation le 23 février 2018 via une procédure centralisée (107).

Les médicaments recombinants ne semblent pas être les seuls traitements en vue de pallier les différentes problématiques que posent les MDS en matière de sécurité sanitaire. Le développement de la thérapie génique et le développement de nouvelles molécules permettent de renforcer l'arsenal thérapeutique concernant l'hémophilie et les maladies hémorragiques rares. L'essentiel étant de pouvoir proposer aux patients

des thérapeutiques qui soient sûres, qui les soulagent et qui leur permettent une meilleure qualité de vie.

V. Quelles évolutions pour le marché mondial et national ?

A. Etat du marché mondial en 2020

En 2020, le marché mondial des protéines plasmatiques (sans les produits recombinants) s'élevait à 26,6 milliards de dollars, soit une augmentation de 23,1 % par rapport à 2017 (7).

La région qui a enregistré la plus forte progression est la région Asie & Pacifique, avec une progression de +9,1 % par an. Cette progression a été stimulée par les ventes d'immunoglobulines intraveineuses et sous cutanées, d'albumine et de facteurs de la coagulation (7).

Il faut noter que l'Amérique du Nord a connu une croissance de +8,6% par an, ceci en grande partie grâce à l'augmentation des ventes en immunoglobulines (7).

Les autres régions ont connu une croissance plus lente, avec le Moyen-Orient et l'Afrique à 4,3 % par an, notamment grâce à l'augmentation du nombre de pays qui commencent à acheter des produits plasmatiques. L'Europe a connu une croissance de 3.6% grâce aux IG, alors que les ventes combinées de tous les autres produits plasmatiques ont diminué en partie à cause de l'érosion des prix (7).

L'Amérique latine a connu une croissance moins marquée, plus lente de 2,9% par an. Ceci est dû à un manque d'approvisionnement, d'investissement et de promotion dans la région et de la baisse des prix des produits pour hémophiles.

La croissance globale des ventes sur le marché au cours de cette période de trois ans est surtout attribuable à la vente de l'IG et de l'albumine, à la croissance du volume de certains produits ainsi qu'à une augmentation des prix de l'IG, notamment en 2020, en raison de la pénurie de produits causée par la baisse des collectes de plasma, elle-même effet de la pandémie de COVID19 (7).

1. Les immunoglobulines polyvalentes (IVIG et SCIG)

Les immunoglobulines polyvalentes (IVIG et SCIG) ont été le produit dérivé du plasma dominant sur le marché, avec 58,9% du marché en 2020, contre 49,2 % en 2017. Il est important de souligner que c'est la première fois que l'IG était responsable de plus de 50 % du marché total, et le bond de 9,7 points de pourcentage illustre l'importance croissante et la domination de l'IG pour l'industrie du plasma (7).

Les quatre entreprises pharmaceutiques qui ont fourni la majeure partie du marché mondial des IG sont CSL Behring, Takeda (anciennement Baxter/Baxalta/Shire), Grifols et Octapharma (7). En 2020, leurs ventes combinées représentaient 82,8% du total en dollars et 73,5% des ventes en kilogrammes, contre 79,9% en 2017 en dollars et 71,1% en kilogrammes. Combinées, ces quatre entreprises ont réalisé des ventes de 13 milliards de dollars pour 182 millions de grammes, contre 8,48 milliards de dollars et 136 millions de grammes en 2017. Cela représente une croissance annuelle de 10,2% en unités et de 15,3% en dollars sur trois ans pour les quatre premières entreprises (7).

2. L'albumine

Entre 2017 et 2020, la demande mondiale d'albumine a augmenté de 7,6 % par an en volume. Comme cela a été la tendance au cours de la dernière décennie, le marché qui a connu la croissance la plus rapide est le celui de l'Asie et du Pacifique, à 9,8%. En deuxième position, nous retrouvons le Moyen-Orient avec un croissance qui s'élève à 9,1% par an. L'Europe a connu une croissance de 4,8% et l'Amérique du Nord une croissance de 3,6% (7).

Le marché le plus important est celui de la région Asie-Pacifique, c'est le marché dominant avec 52,5% des ventes totales en kilogrammes et 65,4% des ventes en dollars. Ceci est notamment dû à l'impulsion de la Chine. L'Amérique du Nord est le deuxième marché le plus important avec notamment 18,9% des parts en unités et 14,9% en dollars. Elle est suivie par l'Europe avec 16,4% des parts en unités et 10,6% des parts en dollars (7).

En termes de ventes en dollars, l'albumine est le deuxième produit le plus important après l'IG, représentant 14,4% du marché mondial en 2020. On note une légère baisse par rapport à 14,9% en 2017 (7).

La production de 1 125 tonnes a nécessité environ 49 millions de litres de plasma, avec un rendement de 23 grammes d'albumine par litre. Ce chiffre est inférieur à la production théorique à partir de la quantité de plasma collectée en 2020, mais il ne tient pas compte de l'utilisation de l'albumine pour la recherche et le diagnostic et de certains pays (7).

De tous les produits plasmatiques, l'albumine est celui qui est utilisé dans le plus grand nombre de pays, c'est donc le produit le plus distribué à travers le monde. Certaines entreprises stockent l'albumine pour une utilisation ultérieure mais ne la produisent pas (7).

Entre 2017 et 2020, les ventes mondiales d'albumine ont augmenté de 6,0 % par an pour atteindre 3,8 milliards de dollars. Cependant le prix moyen mondial de l'albumine a légèrement diminué pour atteindre 3,41 dollars par gramme, contre 3,56 dollars par gramme en 2020. Toutefois, de grandes variations régionales ont été observées : par exemple, le prix du gramme d'albumine a atteint 4,25 dollars en Asie et dans le Pacifique (la Chine constituant le plus grand marché de la région), alors qu'il n'était que d'environ 2,20 dollars par gramme en Europe, pour diverses raisons (7).

CSL Behring, par sa grande capacité de fractionnement et de son débit, détenait la plus grande part du marché mondial de l'albumine, avec 24,5% des ventes en dollars et 25,5% en kilogrammes. Les sites de collecte de plasma de CSL Behring se situent en Europe, en Amérique du Nord et en Chine. Les usines de fabrication se trouvent sur différents territoires : l'Australie, l'Allemagne, la Chine, la Suisse, la Grande-Bretagne et les Etats-Unis (108). Grifols se situait en deuxième position avec 18,2% en dollars et 19,2% en grammes, et Takeda (anciennement Baxter/Shire) avec 12,3% en dollars et 12,5% en grammes (7).

Globalement, au cours des trois dernières années, le marché mondial de l'albumine a été relativement stable : il a continué à se développer à un rythme soutenu dans la plupart des régions. Alors que l'immunoglobuline est le moteur du marché du plasma, l'albumine reste un produit important et contribue à fournir de meilleures marges aux

entreprises de fractionnement. L'albumine permet donc de maintenir les prix des IG à un niveau plus bas (7).

Elle n'est pas menacée par un nouvel agent issu du génie génétique contrairement à plusieurs autres thérapies dérivées du plasma et son prix ne constitue généralement pas un obstacle majeur à son utilisation, même dans les pays à revenu moyen ou faible, étant donné son profil de sécurité et d'efficacité éprouvé. Au contraire, son utilisation tend à s'étendre avec le vieillissement de la population et les tendances démographiques ; la concurrence vient des formes de substitutions telles que la solution saline dans certaines maladies (7).

B. Etat du marché national en 2020

En 2020, le marché français des protéines plasmatiques était estimé à 829 millions de dollars (soit 727 millions d'euros), soit une augmentation de 6,0 % en dollars et de 4,8 % en euros par rapport à 2017. En incluant les produits recombinants, le marché a atteint 1 389 millions de dollars (1 218 millions d'euros), soit une augmentation de 14,7 % en dollars et de 13,4 % en euros (95).

La croissance du marché a été attribuée à l'augmentation des ventes en unités et en dollars d'IG sous-cutanée, d'alpha-1 antitrypsine, de fibrinogène et du complexe pro-thrombique. Cependant les ventes des facteurs VIII et IX, ainsi que de l'inhibiteur C-1, de l'AT-III, de la protéine C et de la colle de fibrine ont diminué (95).

En 2020, CSL Behring est devenu le leader du marché avec 40,2 % des ventes totales de produits plasmatiques, suivi par le LFB avec 37,6 %, Octapharma avec 13,0 % et Takeda avec 5,7 %. En incluant les produits, la part de CSL Behring est de 25,0 %, celle du LFB de 22,5 %, celle de SOBI de 16,5 %, celle de Takeda de 9,2 % et celle d'Octapharma de 8,5 % (95).

En 2020 en France, un total de 11 630 kilogrammes d'IGIV et de SCIG (IgG) ont été utilisés, ce qui représente une augmentation de 7,0 % en un an. Les ventes combinées des deux produits se sont élevées à 542 millions de dollars, soit 475 millions d'euros, ce qui représente une augmentation de 21% en dollars en trois ans.

En 2020 en France, plus de 17 160 kilogrammes d'albumine ont été utilisés, sans changement par rapport à 2017. Les ventes se sont élevées à 40,0 millions de dollars (35,1 millions d'euros), soit une baisse de 11,1 % en dollars. La part de marché du LFB en dollars était de 75,8%, contre 70,8% en 2017. Octapharma détenait les 24,2 % restants.

La consommation moyenne d'albumine était de 256 kilogrammes par million d'habitants en 2020, sans changement par rapport à 2017. L'autosuffisance était de 77,5% pour la France en 2020, en supposant que toutes les ventes du LFB provenaient du plasma français (95).

En 2020, La Fédération mondiale de l'hémophilie a signalé 6 987 patients atteints d'hémophilie A, 1 674 d'hémophilie B et 2 992 de la maladie de von Willebrand. En 2020, c'est près de 486 millions d'UI de facteur VIII qui ont été utilisées en France, soit une baisse de -3,0 % par rapport à 2017. Cette baisse s'explique notamment en raison du passage de certains patients à la spécialité Hemlibra. Le nombre total d'UI par habitant en 2020 était de 7,3, en baisse par rapport à 2017 (7,5), l'adoption du FVIII à longue durée de vie et surtout d'Hemlibra ayant fait baisser le nombre d'unités de facteur VIII utilisées (95).

La spécialité Hemlibra a été utilisée par 70 patients sous inhibiteurs et 145 patients en prophylaxie sans inhibiteurs en 2020, soit un total de 215 patients. En incluant Hemlibra, les ventes totales de produits pour l'hémophilie A ont atteint 460 millions de dollars (404 millions d'euros), soit une augmentation de 18,6 % en dollars par rapport à trois ans plus tôt. SOBI est devenu le leader du marché de l'hémophilie A avec 36,2 % des ventes totales, suivi par le nouveau venu, Roche, avec 21,7 %, et Takeda, avec 15,5 %. Bayer et Novo Nordisk suivent, avec respectivement 7,2% et 6,9% (95).

Il existe à l'heure actuelle en France trois usines de fractionnement : LFB Biomédicaments avec une capacité totale de 1,4 million de litres par an. Le LFB traite le plasma national collecté par l'EFS, soit 854 534 litres en 2020, et une partie du plasma importé pour le produire à l'export. Le LFB construit actuellement une nouvelle usine à Arras qui augmentera considérablement sa capacité de fractionnement actuelle, et dont la mise en service est prévue pour 2024. Octapharma exploite une

usine de fractionnement à Lingolsheim dont la capacité est estimée à près d'un million de litres (95).

En 2020, l'EFS a collecté 2,42 millions d'unités de sang total, environ 300 000 unités de plasmaphérèse pour fractionnement et d'autres composants sanguins. La pandémie de COVID-19 a freiné drastiquement les collectes en 2020 mais des ajustements ont permis que les collectes totales ne diminuent que de 3,6% par rapport à celles enregistrées l'année précédente (95).

En 2020, l'EFS a collecté 2 819 428 dons, dont 301 283 plasmaphérèses, soit 3,6 % de moins qu'en 2019, à cause principalement de la pandémie de COVID-19. Au deuxième trimestre de l'année, les collectes de sang mobiles ont baissé considérablement mais les efforts pour faciliter activement les dons sur site fixe dans le reste de l'année ont permis de porter les collectes à un nombre plus élevé, provoquant une différence d'environ -14% entre ces deux années. 71% des dons sont effectués dans des unités mobiles. L'EFS gère 11 centres de transfusion sanguine et 126 sites de collecte (95).

C. Une augmentation de la demande

1. Au niveau mondial

Entre 2017 et 2020, une croissance de la demande a été observée concernant les immunoglobulines polyvalentes (IVIG et SCIG) (7).

Les facteurs qui ont contribué à l'augmentation de la demande des immunoglobulines polyvalentes (IVIG et SCIG) sont les suivants :

- L'augmentation de leur utilisation dans l'immunodéficience secondaire chez les patients auxquels de nouveaux médicaments anticancéreux sont administrés, des patients qui suivent des traitements immunosuppresseurs ou qui vieillissent.

- L'augmentation de leur utilisation dans l'immunodéficience primaire. En effet la maladie et ses effets sont maintenant mieux compris ainsi que mieux diagnostiqués. L'accès à la thérapie IG s'est améliorée dans certains pays grâce aux efforts des associations de patients et des fabricants pour sensibiliser le public à l'immunodéficience primaire. Ce qui a permis d'augmenter le taux de diagnostic dans le monde entier c'est notamment l'amélioration des diagnostics.
- L'utilisation croissante des IgIV dans la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC), puisque de nouveaux patients sont diagnostiqués et traités,
- Le remboursement plus facile de la thérapie par IG pour certaines maladies en raison des preuves cliniques et de la mobilisation des patients dans un nombre croissant de pays. On assiste à des achats plus importants d'IG par les gouvernements et les organismes para-gouvernementaux (Sécurité sociale) dans les pays émergents.
- Une perception positive par les patients et les médecins de l'efficacité et de la sécurité du traitement par IG (7).

2. Au niveau national

Au cours des dix dernières années, la demande d'IG a été remarquablement forte et continuera probablement à croître, en raison notamment de l'augmentation du nombre de patients souffrant d'immunodéficience secondaire (95). On assiste à une augmentation des demandes d'indications des IG.

D. Un déséquilibre entre l'offre et la demande

1. Au niveau mondial

L'industrie du plasma a traditionnellement connu des évolutions des cycles de l'offre et de la demande.

Cette situation s'est poursuivie de manière plus exacerbée pendant la crise du COVID 19 avec notamment les effets sur les collectes de plasma. Au début de 2020, l'émergence soudaine de la pandémie de COVID19 a eu un impact immédiat sur les collectes de plasma aux États-Unis et ailleurs. En effet 85% du plasma européen dépend du plasma américain. En juin 2021, le service américain des douanes et de la protection des frontières a pris des mesures pour combler une faille juridique qui permettait aux laboratoires de plasma sanguins basées aux États-Unis de prélever le du plasma sur des milliers de mexicains par jour. Auparavant, ceux qui traversaient la frontière pour aller aux États-Unis, avec des visas américains temporaires, étaient attirés par la promesse de primes et de récompenses financières. Or, à compter du mois de juin 2021, le service américain des douanes et de la protection des frontières a déclaré qu'il n'autoriserait plus les citoyens mexicains à entrer aux États-Unis avec des visas temporaires pour vendre leur plasma. En effet, le don de plasma est désormais considéré comme une main d'œuvre à louer, ce qui est illégal en vertu du visa de visite américain que la plupart des résidents frontaliers utilisent pour entrer aux États-Unis. Pendant l'année 2020 et 2021, la frontière entre les États-Unis et le Mexique a été fermée aux voyages considérés « non essentiels » dans le cadre de la pandémie du coronavirus. Les restrictions de voyage ont fortement réduit le commerce transfrontalier du plasma.

Même si les collectes sont revenues progressivement des creux de quarantaine au cours de l'année, la baisse des collectes globales de plasma a été inférieure de deux chiffres aux États-Unis en 2020 par rapport à 2019. La pénurie de plasma en 2020 a eu un impact négatif sur la production d'IG, ce qui a provoqué une pénurie dans un certain nombre de pays (7).

L'approvisionnement et les prix de l'albumine n'ont pas été autant affectés, car l'offre était excédentaire dans le monde entier avant 2020. Les autres protéines plasmatiques n'ont pas été sensiblement affectées en termes de disponibilité et de prix par la pandémie de COVID19, bien que les perturbations de la chaîne d'approvisionnement aient rendu le transport des produits plus difficile qu'auparavant (7).

Grâce au contrôle que les entreprises exercent sur la production des centres de plasma, à l'expérience qu'elles ont acquise au cours des dernières décennies, elles sont plus à même de gérer l'équilibre entre l'offre et la demande avec moins de perturbations que par le passé (7).

2. Au niveau national

Depuis 2017, le marché de l'IG français est affecté par des pénuries dues à une offre insuffisante et à une demande accrue. En ce qui concerne l'offre, les difficultés de fabrication rencontrées par le LFB en 2017 en ont été la cause principale, comme nous l'avons évoqué précédemment (95).

Nous avons déjà évoqué les motifs de l'augmentation de la demande. Pour faire face à cette situation, un groupe d'experts, le Comité Scientifique Spécialiste Temporaire (CSST) piloté par l'ANSM a élaboré une hiérarchisation des indications pour le traitement par IgG. En se basant sur les données les plus récentes, les experts du CSST ont discuté des indications actuellement hiérarchisées afin de les restreindre en précisant, pour certaines indications, des critères (cliniques ou biologiques) justifiant un traitement par Ig ainsi que la posologie minimale efficace.

Cet encadrement des prescriptions nécessite notamment :

- la validation initiale du diagnostic et la réévaluation périodique de la pertinence de la poursuite du traitement au long cours pour les pathologies rares et/ou relevant d'un centre de référence ou de compétence ;
- la validation préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) le cas échéant ou par un avis spécialisé (109).

De plus, parallèlement à la tenue de ces groupes de travail, l'ANSM est en contact avec l'ensemble des fabricants afin de mettre tout en œuvre pour identifier des sources d'approvisionnements supplémentaires (109).

Des travaux sont engagés au sein du ministère des Solidarités et de la Santé avec l'ensemble des parties prenantes pour accroître la collecte de plasma sur le long terme et ainsi optimiser la sécurisation de l'approvisionnement de ces traitements sur le territoire français (109).

Concernant la hiérarchisation des indications, l'ANSM a décidé que les indications prioritaires sont les suivantes :

- concernant les déficits immunitaires : les déficits immunitaires primitifs,
- concernant la neurologie : le syndrome de Guillain Barré chez l'enfant et chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les six heures,
- concernant l'hématologie :
 - le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI)
 - l'érythroblastopénie associée à une infection chronique par le Parvovirus B19 avec anémie sévère,
 - l'hémorragie sévère chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand,
 - l'allo-immunisation foëto-maternelle,
- concernant les maladies infectieuses : en prophylaxie de patients sélectionnés pour la rougeole,
- concernant la transplantation d'organes solides : traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives,
- concernant la médecine interne : traitement de la maladie de Kawasaki,
- concernant l'hépatologie : le traitement de l'hémochromatose néonatale (110).

En 2020, le marché français des IG a continué à souffrir d'importants problèmes d'approvisionnement, en partie à cause de la réticence des fabricants internationaux à augmenter leur allocation de produits pour le marché français en raison d'un prix non compétitif par rapport à la concurrence mondiale (95).

Ces laboratoires s'estimaient ne pas être traités équitablement par rapport au fabricant national car leurs produits sont fabriqués à partir de plasma issu de dons rémunérés. Ces laboratoires sont soumis à un traitement différent lorsqu'ils tentent d'obtenir une AMM. Ils doivent également payer une taxe de vente spéciale qui ne s'applique pas au fabricant national. Les fabricants livrent les IG directement aux pharmacies hospitalières, et les prix et les quantités sont négociés dans le cadre d'appels d'offres lancés par des groupes hospitaliers ou des hôpitaux individuels. Si les prix des IgIV payés par les groupes hospitaliers ont été légèrement réduits à la suite de la procédure d'appel d'offres. En octobre 2021, les prix des Ig ont augmenté notablement (95).

L'approvisionnement en IG étant problématique au début de 2021, le ministère chargé de la santé a autorisé l'importation d'un autre produit IG (Intratect, fabriqué par

Biotest) dans le cadre d'une AMM d'urgence temporaire, car les entreprises déjà présentes dans le pays (CSL Behring, Octapharma et Takeda) étaient en situation de pénurie. Cette situation était due à la pénurie de plasma en 2020, attribuée à la pandémie de COVID-19. En novembre 2021, Intratect a reçu une AMM complète de l'ANSM (95).

E. Avenir du marché des MDS

1. Au niveau mondial

À l'avenir, la demande d'IG devrait continuer à augmenter, et les prix augmenteront probablement à des niveaux similaires ou supérieurs au taux d'inflation tant que la croissance de la demande d'IG restera forte. Ceci notamment à cause de l'augmentation des coûts de fabrication, en particulier du coût de la collecte du plasma pour le fractionnement. Les prix baisseraient en cas d'offre excédentaire (7).

Le passage des produits intraveineux aux produits sous-cutanés devrait se poursuivre car ces derniers sont approuvés pour d'autres indications que l'immunodéficience primaire et un plus grand nombre d'entreprises produisent. Les produits sous-cutanés sont généralement vendus à un prix plus élevé, ce qui augmente le prix moyen global de l'IG par gramme (7).

Concernant les ventes d'albumine, elles devraient continuer à croître à un rythme similaire à celui de l'augmentation des volumes de fractionnement (7). La demande chinoise d'albumine semble continuer à croître à l'avenir, en l'absence d'un ralentissement économique ou de politiques commerciales plus restrictives. En raison du vieillissement de la population mondiale, l'utilisation de l'albumine devrait encore augmenter (7).

Les ventes mondiales de facteur VIII dérivé du plasma continueront très probablement à diminuer en raison de la pénétration accrue du marché par les produits recombinants et, surtout, par les produits sans facteur, comme Hemlibra et, éventuellement, la thérapie génique.

Les produits de facteur recombinant, qu'ils soient standards ou à longue durée de vie connaîtront le même sort, mais avec un déclin plus rapide sur les marchés à revenu élevé, car les patients sous prophylaxie continuent de passer aux produits sans facteur (7).

Concernant le prix du facteur VIII dérivé du plasma, ce dernier continuera de suivre une double tendance, en fonction de l'endroit où il est vendu.

Dans les pays à revenu moyen et faible, son prix continuera de s'éroder, car il est vendu par appels d'offres et en volumes croissants, avec une forte concurrence. Dans certains pays à revenu élevé, il deviendra de plus en plus un produit de niche utilisé par les patients qui, pour une raison ou une autre, ne peuvent tolérer d'autres produits de facteur ou les préfèrent encore.

Pour sa part, le marché du facteur de von Willebrand continuera d'augmenter modestement. En effet il n'y a pas de menaces concurrentielles provenant d'un autre facteur ou de la thérapie génique au cours des prochaines années, et la sensibilisation à la maladie augmente à l'échelle mondiale (110).

Les ventes de produits de facteur IX recombinant continueront à augmenter au cours des prochaines années car l'introduction de la thérapie génique prendra des années avant d'avoir un impact important. Les ventes de produits à longue durée de vie continueront de croître le plus rapidement, tandis que les ventes de produits de facteur IX recombinant standard sont susceptibles de diminuer légèrement, tout comme celles du facteur IX dérivé du plasma. Si la thérapie génique et les produits potentiellement non-factoriels arrivent à être largement disponibles, le marché de tous les produits de facteur IX commencera à décliner (7).

En ce qui concerne les autres produits, il y a une dynamique de marché qui est différente car les patients passent à Hemlibra ou à d'autres options non-facteur, généralement les « by-passants » (7).

Les ventes de concentrés de complexe prothrombique devraient augmenter, sous l'impulsion des stratégies de gestion du sang des patients dans les hôpitaux.

Les ventes d'inhibiteurs de la C-1 estérase dérivés du plasma pourraient diminuer sur les marchés où la concurrence des anticorps monoclonaux est forte, mais elles augmenteront sur les nouveaux marchés du monde entier.

Les marchés des globulines hyper-immunes seront probablement stables, mais avec des tendances divergentes. Le marché de l'immunoglobuline intramusculaire contre l'hépatite B devrait décliner lentement, en raison de l'augmentation des taux de vaccination de la population jeune, tandis que la formulation intraveineuse de l'immunoglobuline contre l'hépatite B sera confrontée à des médicaments concurrents dans la plupart de ses indications.

Les ventes d'immunoglobulines RhoD augmenteront dans les pays où le taux de natalité est élevé, comme en Afrique et dans certaines parties du Moyen-Orient et de l'Asie du Sud, et diminueront dans les pays où le taux de natalité est en baisse, comme en Europe et en Amérique du Nord.

La consommation d'IG contre le CMV est susceptible de diminuer, en raison de la concurrence des médicaments. Les besoins en immunoglobulines antitétaniques et antirabiques pourraient augmenter à l'avenir, grâce à la sensibilisation au produit et à l'augmentation du nombre de cas, même si la vaccination antitétanique limitera le marché des immunoglobulines antitétaniques (7).

2. Au niveau national

L'hémophilie A, comme dans d'autres pays européens, est en train de passer à une thérapie sans facteur (Hemlibra). Bientôt, la thérapie génique pour l'hémophilie A et B sera une option, ce qui signifie que les ventes de facteurs seront encore plus difficiles (95).

À l'avenir, le LFB devrait conserver une part importante du marché français des produits plasmatiques, notamment lorsque sa nouvelle usine de fractionnement sera opérationnelle.

En revanche l'approvisionnement en plasma pourrait devenir un problème de plus en plus difficile à résoudre, car les dons de plasma ne sont pas suffisants à l'heure actuelle pour amener le pays à l'autosuffisance. Ces problèmes d'approvisionnement pourront conduire à acheter davantage de plasma aux États-Unis.

On estime que d'ici 2023, le marché français des protéines plasmatiques devrait atteindre environ 1 100 millions de dollars (950 millions d'euros) sans les produits recombinants (95).

VI. Vers un circuit officinal ?

Les MDS peuvent être délivrés au public dans les officines, cependant certains ne peuvent pas l'être soit parce qu'ils sont réservés à l'usage hospitalier, soit parce qu'ils ne sont pas inscrits à la liste des produits remboursables, soit parce que le laboratoire ne souhaite pas de ce circuit officinal. Une évolution du circuit de distribution des MDS est prévue dans les années à venir, nous allons essayer de comprendre ces changements dans les parties ci-dessous.

A. La dispensation des MDS dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares

1. Circuit actuel de la plupart des MDS

Le circuit actuel de mise à disposition de la plupart des MDS est la rétrocession en pharmacie à usage intérieur (PUI). La rétrocession correspond à la dispensation par les PUI aux patients ambulatoires, c'est un circuit dérogatoire. En effet l'inscription sur la liste de rétrocession se fait sur décision ministérielle, après avis de l'ANSM. C'est l'ANSM est chargée de l'inscription et de la radiation de la liste de rétrocession des spécialités concernées selon l'article 29 de la loi d'accélération et de simplification de l'action publique (ASAP) du 7 décembre 2020 et décret n°2021-1531 du 26 novembre 2021) (111).

Ce décret a pour but de préciser les modalités d'inscription et de radiation, par le directeur général de l'ANSM, de la liste (mentionnée au 1° de l'article L. 5126-6 du CSP) de médicaments que certains établissements de santé ou groupements de coopération sanitaire, disposant d'une pharmacie à usage intérieur, sont autorisés à vendre au public. Ce texte précise les modalités de prise en charge par l'Assurance

maladie des médicaments concernés. Ce texte transfère au directeur général de l'ANSM la gestion de la liste de rétrocession auparavant dévolue au ministère de la Santé (112).

Selon le rapport de la séance du 17 mai 2021 concernant l'« évolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares » les MDS indiqués dans le traitement de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques rares ont un circuit de dispensation spécifique pour plusieurs motifs. Il est dans un premier temps indiqué dans ce rapport que ce circuit est lié à l'origine humaine des premiers traitements disponibles : ce sont des médicaments qui sont dérivés du plasma et du sang. Ensuite ce sont des traitements pour lesquels il y existe une faible incidence de ces pathologies dans la population générale. Aujourd'hui de nombreuses maladies rares sont prises en charge en officine, cet argument ne paraît plus d'actualité.

Ce circuit de dispensation est également lié à la nécessité d'avoir un suivi particulier et une traçabilité exacte du donneur au receveur (notamment avec la possibilité de procéder à des rappels de lots). Le circuit de l'officine ne paraît pas comme étant incompatible avec ces nécessités.

Le dernier élément qui justifie ce circuit de dispensation est dû aux tensions régulières d'approvisionnement de ces spécialités pharmaceutiques (111).

De plus, concernant les maladies hémorragiques rares, il est indispensable de disposer d'un stock de sécurité pour pouvoir répondre aux situations d'urgence. C'est indispensable d'assurer la sécurité d'approvisionnement et la continuité des traitements notamment dans un contexte de tensions d'approvisionnement régulières. C'est pourquoi il faut veiller à assurer un suivi particulier de la prescription de ces MDS, de leur délivrance et de leur administration (111).

En France, en 2021, il y avait vingt MDS ou analogues recombinant qui étaient concernés par le comité en question. On comptait 11 facteurs VIII (dont 3 plasmatiques et 8 recombinants), 6 facteurs IX (dont 2 plasmatiques et 4 recombinants) et 3 agents by-passants (dont 1 plasmatique et 2 recombinants) (111).

Concernant la spécialité HEMLIBRA®, ce médicament était initialement inscrit sur la liste de rétrocession comme les autres traitements hémophiliques. Cependant, le

titulaire de l'AMM a demandé que la spécialité soit inscrite sur la liste de médicaments remboursables, c'est ce qui a été fait après avis favorable de la CT et du Ministère chargé de la santé. Cette spécialité est toujours maintenue sur la liste de rétrocession, il y a donc un double circuit de dispensation pour cette spécialité (111).

Le comité scientifique a identifié des points de vigilance concernant l'évolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques rares (111).

Le premier point concerne le périmètre du circuit. Il faut que le circuit soit adapté aux différents MDS mais également aux situations d'urgences ou de tensions auxquelles il va être confronté (111).

Le deuxième point est la cohérence de la démarche. Il faut assurer une démarche cohérente sur l'ensemble du territoire et dans un même temps. En effet le circuit doit être le même pour tous les médicaments concernés et sur tout le territoire. Ceci nécessite une étroite coordination au niveau national (111).

Le troisième point concerne les stocks dans les PUI : le fonds de rétrocession et le stock d'urgence. Les médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques rares sont utilisés en prophylaxie mais également pour le traitement des épisodes hémorragiques en urgence (hormis Hemlibra). Il est donc indispensable que les PUI puissent assurer la rétrocession des médicaments pour leurs patients réguliers, les initiations de traitement mais qu'elles puissent également répondre aux situations d'urgences et donc disposer de stocks qui soient optimisés en permanence. La rotation du stock de fond et le maintien des stocks d'urgence dans les PUI sont une nécessité qui ne doit pas être menacée et mise en difficulté par un nouveau circuit (111).

Le nouveau circuit doit au contraire consolider la confiance des patients et répondre à leurs besoins (111). Ce circuit ne doit pas compromettre la sécurité du patient qui recevra les traitements.

Le comité a envisagé deux types de circuits différents.

2. Constitution d'un comité scientifique

En 2021, un comité scientifique portant sur l'« Evolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares » a été constitué au sein de l'ANSM pour une durée d'un an. Ce comité avait pour but de donner un avis sur la mise en place d'un double circuit de dispensation à l'hôpital par les PUI et en ville par les officines des médicaments traitant l'hémophilie et les maladies hémorragiques rares. Ce comité devait étudier la faisabilité, les enjeux et les risques associés, il devait également identifier les pathologies concernées et émettre des recommandations nécessaires pour les professionnels de santé et les patients concernés (113).

B. Evolution du circuit de dispensation

1. Double circuit type « Hemlibra »

Ce premier type de circuit consiste à permettre la mise à disposition en ville des médicaments tout en maintenant leur rétrocession par les PUI. HEMLIBRA, est un cas particulier car il ne s'agit pas d'un médicament d'urgence.

En effet, contrairement aux autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques rares, celui-ci est utilisé en prophylaxie, il n'est donc pas nécessaire de disposer de stock d'urgence (111).

Le circuit officinal envisagé pourrait être adapté pour les situations non urgentes comme les suivantes : la prophylaxie (dispensation mensuelle, avec une ou deux doses supplémentaires), le traitement à la demande (stock patient connu) et en prévision d'une intervention chirurgicale. En dehors de ces situations non urgentes, en cas de situation inhabituelle nécessitant une dispensation d'urgence, le patient devra être réorienté systématiquement vers l'hôpital (111).

Ce circuit présente différents avantages. Le premier étant que le pharmacien d'officine réalise la dispensation complète : il assure la commande, l'analyse de l'ordonnance et la dispensation du médicament. Il est l'acteur et l'unique responsable

de cette étape du circuit. Le pharmacien d'officine sera formé, il sera un interlocuteur de proximité pour le patient, il assurera le lien ville-hôpital. Ensuite, concernant l'approvisionnement et le stockage, ces derniers peuvent être programmés en fonction de la demande (111).

Cependant ce circuit semble également comporter des inconvénients. Tout d'abord, ce type de circuit risque de créer une disparité et une inégalité d'accès pour les patients selon leur traitement en fonction du souhait de l'industriel de formuler ou non une demande de mise à disposition en ville de sa spécialité. Il faut également vérifier auparavant la volonté et la faisabilité pour les laboratoires d'approvisionner toutes les officines. Ce circuit nécessite également de maintenir les stocks d'urgence dans les PUI sur tout le territoire (111). Le traitement Hemlibra® et les MDS peuvent également représenter un coût conséquent pour l'officine. De plus ce sont des médicaments qui traitent des patients atteints de maladie rare, ce qui pourrait notamment conduire à l'absence de vente du produit et à son non-utilisation. Donc il peut y avoir une certaine réticence des pharmaciens à faire ce circuit.

2. Double circuit type « Covid 19 »

Un autre circuit de distribution qui a été proposé par le comité est de faire un circuit de distribution hybride, proche de celui qui avait été mis en place durant la crise sanitaire. Ce nouveau circuit de distribution démarrerait de la PUI, puis irait vers les grossistes-répartiteurs, et ensuite vers les officines. Ces sont les grossistes-répartiteurs qui transporteront les médicaments dans les officines (111).

Ce type de circuit a notamment été proposé par le ministère chargé de la santé durant la période de pandémie COVID-19 pour tous les médicaments de la liste de rétrocession afin d'éviter aux personnes fragiles d'effectuer des déplacements pour soulager les PUI pendant la crise (113).

Ce circuit de distribution comporte plusieurs avantages :

- Le renforcement du lien entre les acteurs hospitaliers et officinaux. Il y aura un véritable partage de l'expertise des pharmaciens hospitaliers avec les officinaux qui seront également en lien avec les médecins spécialistes.

- La garantie de la rotation des stocks et du maintien d'un stock d'urgence pour les PUI, la prévisibilité des stocks de facteurs anti-hémophiliques permettant aux pharmaciens hospitaliers d'appréhender au mieux les périodes de tension d'approvisionnement et d'optimiser la rotation des stocks hospitaliers d'urgence sur le territoire (111).

De plus, il y aura un système institutionnel identique sur tout le territoire français, qui sera indépendant des laboratoires. Les laboratoires n'auraient pas de démarches à effectuer auprès de la HAS et du CEPS pour permettre la disponibilité en officine (111).

En revanche ce double circuit de dispensation met également en évidence de nombreux inconvénients tels que la nécessité de faire évoluer la réglementation. Avant qu'un tel circuit ne soit mis en place, il faut dans un premier temps qu'il soit validé et organisé par les directions différentes du ministère (DGS/DGOS/DSS), après concertation de l'Ordre et des représentants des syndicats de pharmaciens concernés (officines, et PUI) (111).

Ce circuit nécessite également de mettre en place une nouvelle organisation entre les différents acteurs : PUI, grossistes-répartiteurs, officines. Il faut que la faisabilité technique pour les PUI soit confirmée. Il y aura notamment la nécessité d'établir une organisation spécifique avec le grossiste-répartiteur qui viendra chercher le médicament. Il y faudra procéder à la création de nouvelles missions pour les grossistes répartiteurs et/ou les PUI avec notamment la nécessité de mettre en place de nouvelles rémunérations le cas échéant pour les nouvelles missions des PUI, des grossistes répartiteurs et des pharmaciens d'officines (111).

On risque également d'assister à une dilution des responsabilités entre les trois acteurs. Ceci n'est pas évidemment pas souhaitable au regard des spécificités de ces médicaments (conditions de conservation et de transport, traçabilité, tensions d'approvisionnement ...). Le rôle du pharmacien d'officine est minimisé (111).

Il faut également prendre en compte la cartographie géographique : la répartition des grossistes-répartiteurs par département peut constituer une difficulté si le patient avait l'habitude de prendre son traitement dans une PUI présente dans un autre département que le sien (111).

Le comité s'est réuni une deuxième fois le 8 décembre 2021. Cette séance avait notamment pour but de faire le point sur le retour d'expérience de la mise en place du double circuit de dispensation d'HEMLIBRA. Il faut également procéder à une audition des industriels concernés Il sera nécessaire de les informer en amont sur la stratégie et le planning envisagés (111)

Une étude est parue le 8 juillet 2022 sur le site « clinical trials » portant sur « l'évaluation du programme de formation des pharmaciens communautaires à la délivrance de l'emicizumab (HEMLIBRA®) en France (PASODOBLEDEMI1) ». Cette étude concerne la dispensation de la spécialité Hemlibra en pharmacie hospitalière et en officine. Elle vise à étudier l'efficacité du double circuit de distribution. Cette étude traitera dans un premier temps de l'impact des programmes de formation dispensés sur les nouveaux espaces réservés du circuit de distribution pour officine. Dans un second temps cette étude a pour but d'évaluer la satisfaction des patients ou de leurs proches à l'égard du traitement selon le lieu de dispensation.

Cette étude a commencé le 1er juillet 2022, 1000 participants sont prévus. Le promoteur de cette étude est l'hospice civil de Lyon.

L'amélioration du circuit de dispensation des MDS pour l'hémophilie et pour les autres maladies hémorragiques rares n'est pas encore terminée. La priorité pour déterminer ces changements est de garantir la sécurité des patients et l'optimisation du service pharmaceutique rendu, notamment en termes de conseil.

CONCLUSION

Le sang, cette matière première précieuse et si particulière, est devenu aujourd'hui un élément essentiel pour la prise en charge de maladies rares tels que l'hémophilie ou encore la maladie de Willebrand. Les crises sanitaires, notamment celle du sang contaminé » ont contribué à faire évoluer le statut des produits issus du plasma humain pour en faire aujourd'hui des médicaments d'une classe bien particulière : les médicaments dérivés du sang.

Pour répondre à la problématique portant sur les particularités des MDS, nous avons pu constater que les MDS diffèrent des médicaments classiques par la matière première utilisée, leur fabrication, leur traçabilité, la législation les encadrant et le marché mondial.

Concernant la fabrication des médicaments dérivés du sang, nous pouvons constater que l'évolution permanente des techniques de dépistage, de fabrication et de sécurisation virale permet de garantir que les MDS fabriqués sont de qualité et que les risques de concernant la sécurité virale sont maîtrisés. Cette évolution a également rendu possible la prise en charge thérapeutique de nombreux patients et a participé à l'amélioration de leur qualité de vie.

Puisque ces médicaments sont administrés à des patients souvent affaiblis, leur santé ne doit pas être davantage menacée ce qui explique les nombreuses réglementations et autorités encadrant les MDS. La bonne application des normes, de la réglementation et des recommandations des différentes autorités garantit la qualité et la sûreté des MDS. Cette législation si particulière qui encadre les MDS est tout à fait pertinente et indispensable, elle permet un suivi rigoureux de ces médicaments et permet de maîtriser la sécurité virale des MDS.

Nous avons, au cours de cette longue réflexion pu également mettre en évidence l'avenir des MDS. Tout d'abord en présentant les inconvénients de ces médicaments : risques de pénurie à cause de la dépendance aux dons de sang et de plasma, résistance au traitement à cause du développement d'inhibiteurs chez des patients. Concernant les risques de pénurie de plasma, la France ne semble pour l'instant pas prête à autoriser la rémunération des dons. Elle compte notamment sur la solidarité

des citoyens et leur mobilisation. Nous pouvons tout de même constater que la rémunération des dons est un sujet sensible et qui fait débat. Pour pallier les MDS en cas de pénurie nous avons pu constater que les médicaments recombinants apparaissent comme de véritables atouts dans l'arsenal thérapeutique concernant le traitement de l'hémophilie A et B.

En termes de circuit de dispensation, nous avons pu aborder l'évolution du double circuit de dispensation. Cette évolution semble être piste prometteuse pour faciliter la prise en charge des patients. En effet, en termes d'accessibilité géographique, les patients seraient gagnants étant donné que généralement les pharmacies d'officine sont plus proches que la PUI. La prise en charge en officine leur permettrait également de bénéficier d'un suivi, de conseils pharmaceutiques personnalisés, avec une prise en charge globale. Nous attendons les résultats de l'étude PASODOBLEDEMI1 portant sur « l'évaluation du programme de formation des pharmaciens communautaires à la délivrance de l'émicizumab (HEMLIBRA®) en France (PASODOBLEDEMI1) » qui permettra de constater ou non l'efficacité de ce double circuit de dispensation.

Nous constatons aujourd'hui que le respect des législations ne suffit pas pour garantir la sécurité sanitaire des MDS. En effet, avec l'épidémie du coronavirus nous nous sommes aperçus que de nouveaux virus peuvent apparaître entraînant un travail d'identification et de caractérisation de ces virus ainsi qu'une révision des tests qui doivent être pratiqués sur les plasmas collectés pour les éliminer et les inactiver. L'apparition de nouveaux virus, d'épidémies peuvent avoir des conséquences lourdes sur les MDS que ce soit concernant la collecte du plasma ou bien concernant les procédés de fabrication des MDS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kopp S. La globalisation et son incidence sur les autorités réglementaires en matière de garantie de sécurité pour les patients et le rôle de l'OMS. Les difficultés rencontrées et à résoudre [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/KOPP_Sabine_2011.04.20.pdf
2. INSERM. Développement du médicament · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. 2017 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
3. LEEM. Comment classe-t-on les médicaments ? [Internet]. 2021 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments>
4. Agence nationale des médicaments et des produits de santé. Glossaire ANSM [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/glossaire/M>
5. OMS. Dons du sang et sécurité des transfusions [Internet]. 2022 [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>
6. La cour des comptes. La filière du sang en France : un modèle économique fragilisé, une exigence de transformation [Internet]. 2019 [cité 26 avr 2022] p. 271-306. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/10-filiere-sang-France-Tome-2_0.pdf
7. Marketing Bureau Investigation. The worldwide plasma proteins market 2020. 2022 févr p. 189.
8. Amicale des donneurs de sangs bénévoles du canton de Lillebonne. Composition et rôle du sang [Internet]. donnersonsang.com. 2010 [cité 8 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.donnersonsang.com/site/page-12-composition-et-role-du-sang.html>
9. Le sang [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: http://recap-ide.blogspot.com/2014/09/le-sang_9.html
10. Etablissement Français du Sang (EFS). Les groupes sanguins [Internet]. Etablissement français du sang. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre-quest-ce-que-le-sang/les-groupes-sanguins>
11. Amicale des Donneurs de Sang Bénévoles du Canton de Lillebonne. Les Plaquettes, Thrombocytes [Internet]. 2010 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.donnersonsang.com/site/page-14-plaquettes-role-fonction.html>
12. Amicale des Donneurs de Sang Bénévoles du Canton de Lillebonne. Les Globules Blancs, Leucocytes [Internet]. 2010 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.donnersonsang.com/site/page-16-les-globules-blancs-granulocytes-basophiles-eosinophiles-neutrophiles-lymphocytes-monocytes.html>
13. Amicale des Donneurs de Sang Bénévoles du Canton de Lillebonne. Le plasma [Internet]. 2010 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.donnersonsang.com/site/page-13-plasma-role-fonction.html>
14. Piquard L. La transfusion sanguine et ses règles de compatibilité [Internet]. Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession. 2018 [cité 4 sept 2022]. Disponible

sur: <https://www.actusoins.com/302368/la-transfusion-sanguine-et-ses-regles-de-compatibilite.html>

15. Etablissement Français du Sang (EFS). La transfusion sanguine : de 1670 à nos jours [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.efs.sante.fr/la-transfusion-sanguine-de-1670-nos-jours>
16. Jones HW, Mackmull G. The Influence of James Blundell on the Development of Blood Transfusion. :7.
17. Aymard JP, Renaudier P. La transfusion sanguine pendant la Grande Guerre (1914-1918). 2016;L(3):353-66.
18. Blood Transfusion Services in the UK. Journal of the Royal College of Physicians of London. 5 sept 1996;30(5):8.
19. Vandromme MJ, McGwin G, Weinberg JA. Blood transfusion in the critically ill: does storage age matter? Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 13 août 2009;17:35.
20. Web S. Arnault Tzanck, fondateur du centre de transfusion sanguine en 1928 [Internet]. Tout sur la transfusion. 2014 [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.toutsurlatransfusion.com/actualite-transfusion-et-don-du-sang/arnault-tzanck-fondateur-du-centre-de-transfusion.php>
21. Mousavi Hosseini K, Ghasemzadeh M. Implementation of Plasma Fractionation in Biological Medicines Production. Iran J Biotechnol. déc 2016;14(4):213-20.
22. Burnouf T. Modern Plasma Fractionation. Transfus Med Rev. 1 avr 2007;21(2):101-17.
23. Buchacher A, Curling JM. Current Manufacturing of Human Plasma Immunoglobulin G. In: Biopharmaceutical Processing [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 3 mai 2022]. p. 857-76. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081006238000438>
24. INA. 1991-2003 : l'affaire du sang contaminé | INA [Internet]. 2009 [cité 21 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ina.fr/ina-eclaire-actu/1991-2003-l-affaire-du-sang-contamine>
25. Cour de Cassation, Chambre criminelle, du 18 juin 2003, 02-85.199, Publié au bulletin [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/juri/id/JURITEXT000007069442/>
26. Tabuteau D. La sécurité sanitaire, réforme institutionnelle ou résurgence des politiques de santé publique ? Trib Santé. 2007;n° 16(3):87.
27. Lopez I, Cahoreau V, Chamouard V, Brilloit CC, Danieau F, Deville L, et al. Les médicaments dérivés du plasma et les recombinants associés. 2022 [cité 26 avr 2022]; Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/03/Brochure-MDS-2022-Edition-16.pdf>
28. Etablissement Français du Sang (EFS). Les produits sanguins labiles [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.efs.sante.fr/activite/les-produits-sanguins-labiles>
29. VIDAL. Albumine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. 2013 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/albumine-15536.html>

30. Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Soins intensifs : des solutions LFB [Internet]. LFB corp. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.groupe-lfb.com/produits-et-activites/les-medicaments/soins-intensifs/>
31. Octapharma. Mentions Légales - ATENATIV 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusio [Internet]. 2022 [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.octapharma.fr/api/download/x/ceeb18e1e8/2022-03-31-mentions-legales-atenativ.pdf>
32. Service Public. Don du sang [Internet]. 2022 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F2376>
33. Danic B, Gallian P, Pelletier B. Le don de sang en France : les grands principes du don, son organisation, ses contre-indications médicales et les modalités de dépistage. 23 oct 2012;3.
34. Etablissement Français du Sang (EFS). Le don de sang [Internet]. Etablissement francais du sang. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/le-don-de-sang>
35. Service Public. Les homosexuels autorisés à donner leur sang, sans période d'abstinence, depuis le 16 mars 2022 [Internet]. Service Public. 2022 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15457>
36. Etablissement Français du Sang (EFS). Le don de plaquettes [Internet]. Etablissement francais du sang. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/le-don-de-plaquettes>
37. Etablissement Français du Sang (EFS). Le don de plasma [Internet]. Etablissement francais du sang. 2021 [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/le-don-de-plasma>
38. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Human Biologicals (OCABR) - European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - Liferay DXP [Internet]. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.edqm.eu/en/human-ocabr-guidelines>
39. Pharmacopée Européenne. Human plasma for fractionation. 2020.
40. Agence nationale des médicaments et des produits de santé. Bonnes Pratiques Transfusionnelles [Internet]. 2020 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-transfusionnelles>
41. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guides des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
42. Ceccaldi J, Thibert JB, Haddad A, Bouësseau MC, Pottier R, Danic B, et al. À propos du non-profit : rapport du quatrième symposium annuel d'éthique transfusionnelle de l'Institut national de la transfusion sanguine. *Transfus Clin Biol.* juin 2017;24(2):76-82.
43. Etablissement Français du Sang (EFS). Mon premier don de sang [Internet]. Etablissement francais du sang. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/donner-je-donne-pour-la-premiere-fois/mon-premier-don-de-sang>

44. Santé Publique France. Quels sont les moyens de prévention pour réduire le risque de transmission ? [Internet]. 2022 [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/don-du-sang/quels-sont-les-moyens-de-prevention-pour-reduire-le-risque-de-transmission>
45. Bonte D. Sécurité virale des produits biologiques Concepts et moyens mis en œuvre. 2021 déc 14.
46. L'OMS dans le monde [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/about-us/organization/who-worldwide>
47. World Health Organization. WHO Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products, Annex 4, TRS No 924 [Internet]. 2004 [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-TRS924-Annex4>
48. World Health Organization. Annex 4 - WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments [Internet]. 2011 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/document-migration/gmp_bloodestablishments.pdf?sfvrsn=34ddd5b6_3&download=true
49. World Health Organization. Voluntary unpaid blood donations must increase rapidly to meet 2020 goal [Internet]. 2016 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/13-06-2016-voluntary-unpaid-blood-donations-must-increase-rapidly-to-meet-2020-goal>
50. World Health Organization. World Blood Donor Day 2021 [Internet]. 2021 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/campaigns/world-blood-donor-day/2021>
51. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Mission [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/mission>
52. European Medicines Agency. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration Pharmaceuticals Human Use (ICH) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use>
53. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). M4 : The Common Technical Document [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
54. Union européenne. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products [Internet]. 1996 juill [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-topic-q-5-c-quality-biotechnological-products-stability-testing-biotechnological/biological-products_en.pdf
55. Union européenne. Commission européenne [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/european-commission_fr
56. European Parliament. Directorate General for Parliamentary Research Services. Produits pharmaceutiques dans l'Union européenne: le cadre légal des médicaments à usage

- humain : analyse approfondie. [Internet]. LU: Publications Office; 2015 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2861/717248>
57. Parlement européen. Médicaments et dispositifs médicaux | Fiches thématiques sur l'Union européenne | Parlement européen [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/fr/sheet/50/medicaments-si-dispozitive-medical>
 58. Fartunova-Michel M. La réglementation européenne relative au don de sang et de tissus et le droit de l'Union européenne de la bioéthique. 28 sept 2021;11.
 59. Union européenne. Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/institutions-and-bodies-profiles/ema_fr
 60. European Medicines Agency. Guideline on plasma-derived medicinal products [Internet]. 2011 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf
 61. Conseil de l'Europe. Structure - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [Internet]. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/fr/structure?saveLastPath=false&_com_liferay_login_web_portlet_LoginPortlet_mvcRenderCommandName=%2Flogin%2Flogin
 62. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La Pharmacopée européenne [Internet]. 2022 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-europeenne>
 63. Pharmacopée Européenne 10ème édition. Solution d'albumine humaine. 2022.
 64. Pharmacopée Européenne 10ème édition. Complexe prothrombique humain. 2011.
 65. Pharmacopée Européenne. Facteur VIII de la coagulation humain. 2013.
 66. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'ANSM en bref [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
 67. Ministère de la santé et de la prévention. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2021 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
 68. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique - ANSM [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p>
 69. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Actualité - Point de situation des approvisionnements des médicaments dérivés du sang [Internet]. 2022 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-des-approvisionnement-des-medicaments-derives-du-sang>

70. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'ANSM demande aux professionnels de santé de respecter la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines normales (IgHN) [Internet]. ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 2020 [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-demande-aux-professionnels-de-sante-de-respecter-la-hierarchisation-des-indications-des-immunoglobulines-humaines-normales-ighn>
71. PPTA. About PPTA - Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.pptaglobal.org/about-us/about-ppta>
72. International Plasma and Fractionation Association (IPFA). IPFA, the association for the not-for-profit plasma organisations [Internet]. IPFA. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ipfa.nl/>
73. European Blood Alliance (EBA). About EBA [Internet]. European Blood Alliance. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://europeanbloodalliance.eu/about-eba/>
74. European Medicines Agency. Guideline on Requirements for Plasma Master File (PMF) certification. 26 févr 2004;11.
75. Nos missions - Contrôler la qualité des produits - ANSM [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/controler-la-qualite-des-produits>
76. Faure S. Médicaments dérivés du sang 1/2. avr 2014 [cité 1 sept 2022]; Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370014000652?token=0C5A95A85BC681B3D7C37B5411125560B85D2F24FD7B2AE8EA2AFA811B42126FCCF5B9FD4CA4430EC4A4F4DA4C04FD4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220907183959>
77. Meddispar. Transcription au registre spécial [Internet]. 2010 [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special>
78. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Actualité - Bon usage et conservation des produits de santé en cas de vague de chaleur - ANSM [Internet]. 2022 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-et-conservation-des-produits-de-sante-en-cas-de-vague-de-chaleur>
79. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur [Internet]. 2017 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/30/canicule-conservation-medicaments-juin2017-1-1.pdf>
80. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Actualité - Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois [Internet]. 2021 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>
81. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications [Internet]. 2021 [cité 20 juill 2022]. Disponible sur:

<https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>

82. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Modalités encadrant les demandes de visa de publicité pour les médicaments [Internet]. 2021 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/modalites-encadrant-les-demandes-de-visa-de-publicite-pour-les-medicaments-gp-pm>
83. Ministère de la santé et de la prévention. La fixation des prix du médicament [Internet]. 2022 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
84. La cour des comptes. Fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer [Internet]. 2017 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>
85. VIDAL. Prescription et délivrance des médicaments : rétrocession [Internet]. VIDAL. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/prescription-et-delivrance-des-medicaments-retrocession-id14192.html>
86. Soins hospitaliers : T2A et autres modes de financement [Internet]. vie-publique.fr. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/37927-financement-des-soins-lhopital-la-tarifcation-lactivite-t2a>
87. Produits inscrits sur la liste en sus de la T2A [Internet]. OMEDITPACACORSE. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.omeditpacacorse.fr/produits-inscrits-sur-la-liste-en-sus-de-la-t2a/>
88. Médicaments remboursés en sus des GHS [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/caques-et-les/molecules-et-dmi-onereux/medicaments-rembourses-en-sus-des-ghs-mco-had-ssr/medicaments-rembourses-en-sus-des-ghs,2172,2380.html>
89. Douet MC. Le contrat de bon usage du médicament et des dispositifs médicaux : Pourquoi ? Pour qui ? Comment ? - Contract for good practises: Why? For who? How? M ISE AU POINT. 2006;5.
90. World Health Organization. Le don de sang volontaire et non rémunéré doit augmenter rapidement pour atteindre l'objectif de 2020 [Internet]. 2016 [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/13-06-2016-voluntary-unpaid-blood-donations-must-increase-rapidly-to-meet-2020-goal>
91. Monsellier M. Le don bénévole, volontaire, et non rémunéré ; état des lieux et perspectives. 10 juill 2017;4.
92. Ouest France. Don du sang : une pénurie historique et inquiétante [Internet]. 2022 [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/don-du-sang-une-penurie-historique-et-inquietante-bfa95e06-8997-11ec-9ae6-d592858b40f6>
93. Etablissement français du sang. Don de sang : bulletin d'urgence vitale [Internet]. Etablissement français du sang. 2022 [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/articles/don-de-sang-bulletin-durgence-vitale>

94. Sénat. Question écrite n° 09921 - Principe de la gratuité du don du sang [Internet]. 1988 [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/1988/qSEQ880309921.html>
95. Markteing Bureau Investigation. The plasma proteins market in France in 2020. 2022 janv p. 55.
96. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'ANSM prononce une injonction destinée à la poursuite de la mise en conformité du LFB Biomédicaments [Internet]. 2021 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-prononce-une-injonction-destinee-a-la-poursuite-de-la-mise-en-conformite-du-lfb-biomedicaments>
97. Le Coz P. Médicaments dérivés du sang : agir pour recouvrer la souveraineté sanitaire. *Transfus Clin Biol.* nov 2021;28(4):403-4.
98. Pottier R. Le don du sang à la lumière de l'anthropologie. *Transfus Clin Biol.* nov 2017;24(4):458-61.
99. Garraud O, Lefrère J, Tissota JD, Danic B, Cabaud JJ. Éthique et transfusion sanguine. 2 août 2013 [cité 20 juill 2022]; Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1246782013004849?token=60C7C0F0B6330C407CFF11D2DC37B2BF0755310F99A8509D4F5B171CC633610A15937B01317CD33D4DE7648006C65F73&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220907184924>
100. Assemblée nationale. Question n°26789 - Assemblée nationale [Internet]. 2020 [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: <https://questions.assemblee-nationale.fr/q15/15-26789QE.htm>
101. Schved JF. Maladies hémorragiques congénitales : quel avenir pour les dérivés plasmatiques par rapport aux recombinants et aux produits sanguins labiles ? 29 avr 2015 [cité 18 juill 2022]; Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1246782015000257?token=48346C842364FAA03180D6404B567024EECF3C2FB8D809042837DFBC81E6B763E1BF40295345D823F644A77494ED924&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220718055247>
102. Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood Med.* juin 2017; Volume 8:67-73.
103. Perrin GQ. Update on clinical gene therapy for hemophilia. New therapeutics for inherited and acquired bleeding conditions. 17 déc 2018;8.
104. Roche. Informations importantes destinées aux médecins prescripteurs, aux biologistes et aux pharmaciens relatives aux tests de coagulation réalisés chez des patients sous HEMLIBRA® (emicizumab) [Internet]. 2021 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/05/hemlibra-guide-biologie-v2-1-aout-2021.pdf>
105. Franchini M, Marano G, Pati I, Candura F, Profili S, Veropalumbo E, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus* [Internet]. 19 juin 2019 [cité 21 juill 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.2450/2019.0026-19>
106. Haute Autorité de Santé. Avis de CT - Hemlibra [Internet]. 2018 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf

107. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Autorisation - Minigraphie [Internet]. 2022 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61529993>
108. CSL Bering. CSL dans le monde - Points-clés [Internet]. 2022 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cslobehring.fr/-/media/cslobehring-france/documents/fichepointsclesmai2022.pdf>
109. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des immunoglobulines humaines polyvalentes (Ig) dans un contexte de fortes tensions d'approvisionnement – Retour sur la réunion du CSST - ANSM [Internet]. 2021 [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-dapprovisionnement-retour-sur-la-reunion-du-csst>
110. Cheng JH, Wu YW, Wang CY, Wu SS, Hong CL, Chan KW, et al. Process steps for the fractionation of immunoglobulin (Ig) G depleted of IgA, isoagglutinins, and devoid of in vitro thrombogenicity. *Blood Transfus.* nov 2021;19(6):467-78.
111. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Comité scientifique temporaire « Evolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/08/20211208-cr-cst-circuitdispmedhemophilie-17-05-2021.pdf>
112. Ordre National des Pharmaciens. Gestion de la liste de rétrocession : transfert de compétences à l'ANSM - Communications [Internet]. 2021 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Gestion-de-la-liste-de-retrocession-transfert-de-competences-a-l-ANSM>
113. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Décision DG n°2021-209 du 22/04/2021 - Création d'un Comité scientifique temporaire « Evolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares » à l'ANSM - ANSM [Internet]. 2021 [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-dg-ndeg2021-209-du-22-04-2021-creation-dun-comite-scientifique-temporaire-evolution-du-circuit-de-dispensation-des-medicaments-indiques-dans-le-traitement-de-lhemophilie-et-autres-maladies-hemorragiques-rares-a-lansm>

ANNEXES

Figures

Figure 1 : Tableau de compatibilité des groupes sanguins

Figure 2 : Schéma des compatibilités des plasmas sanguins

Figure 3 : Frise chronologique des faits marquants de l'affaire du sang contaminé

Figure 4 : Triangle représentant l'organisation du Common Technical Document (CTD) selon l'ICH M4

Figure 5 : Entités et autorités encadrant la réglementation des MDS

Tables

Table 1 : Mesures prises pour prévenir la transmission des agents infectieux des produits issus du fractionnement plasmatisé.

Table 2 : Exemple de procédure et de lignes directrices utilisées pour la libération des MDS.

Table 3 : Tarifs de cession des produits sanguins labiles et des plasmas pour fractionnement en 2021 et en 2022

RESUME

Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont fabriqués à partir de dons de sang et de plasma humain. Ils présentent donc plusieurs spécificités par rapport aux autres spécialités pharmaceutiques. Ils diffèrent principalement par leur matière première, le sang, fluide très sensible pour lequel la sécurité virale doit être garantie tout au long du cycle de vie des MDS en vue de leur administration aux patients. Ces spécificités ont amené le législateur européen et national à introduire une réglementation spéciale. Les règles relatives au don de sang et la fabrication des MDS ont été renforcées depuis l'affaire du sang contaminé de 1991. La qualité et la sécurité virale sont au cœur de la fabrication des MDS : sélection des donneurs, procédés de fabrication permettant d'isoler les protéines recherchées, méthodes d'élimination et d'inactivation virale, double contrôle et libération des lots. Des spécificités nationales encadrent également le don de sang en France : le principe de non-profit et de gratuité ne permet pas la rémunération des donneurs. Des tensions d'approvisionnement du marché des immunoglobulines en France sont apparues depuis quelques années et pourraient être à l'origine d'une remise en question de l'organisation du système de don. Par ailleurs, le marché des MDS est en concurrence avec ceux des médicaments recombinants et des celui des anticorps monoclonaux tels que Hemlibra ®, quel est l'avenir du marché mondial et national des MDS ?

LIFE CYCLE OF BLOOD-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS WHAT ARE THE SPECIFICITIES ?

Blood-derived medicinal products (BDMs) are manufactured from donated human blood and plasma. They therefore have several specific features compared to other pharmaceutical products. They differ mainly in their raw material, blood, a very sensitive fluid for which viral safety must be guaranteed throughout the life cycle of BDM for their administration to patients. These products have led European and national legislators to introduce special regulations. The rules for blood donation and the manufacture of MDS have become more stringent since the contaminated blood affair of 1991. Viral safety and quality are at the heart of MDS manufacturing: selection of donors, manufacturing processes allowing the isolation of the proteins sought, methods of elimination and viral inactivation, double control and batch release. National specificities also govern blood donation in France: the principle of non-profit and free donation does not allow donors to be paid. Tensions in the supply of immunoglobulins in France have appeared in recent years and could lead to a rethink of the organization of the donation system. Furthermore, the MDS market is in competition with those of recombinant drugs and monoclonal antibodies such as Hemlibra ®, what is the future of the global and national market of BDM?

DISCIPLINE administrative : management de la qualité, droit pharmaceutique

MOTS-CLES : médicaments dérivés du sang (MDS), fabrication, réglementation, établissement français du sang, don de sang, sécurité virale, non-rémunération

blood-derived medicinal products (BDMs), manufacturing, regulations, French blood establishment, regulations, French blood establishment, blood donation, viral safety, non-renumeration

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Directeur de thèse : TABOULET FLORENCE