

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20 octobre 2017
Par Mme LEFEBVRE Laurine**

**Réglementation et problématiques
des médicaments dérivés du sang**

Membres du jury :

Président de juryet Directeur de thèse : Mr Sergheraert Eric, Professeur de droit et économie de la santé, faculté de pharmacie Lille 2

Assesseur : Mr Tagzirt Madjid, Maitre de conférences en hématologie, faculté de pharmacie de Lille 2

Membre extérieur : Mr Mornay Emmanuel, Pharmacien et Responsable Unité Conformité Réglementaire, LFB (Lille)



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	ChérifaMounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique

M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon président de jury et directeur de thèse, Monsieur Eric Sergheraert, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, et pour votre soutien lors de la dernière ligne droite. Merci de votre aide et de votre présence.

A Monsieur Emmanuel Mornay, pour avoir accepté de me suivre dans la rédaction de cette thèse, c'est un honneur d'avoir pu travailler avec vous et de vous avoir dans mon jury. Merci pour votre aide, pour avoir partagé vos connaissances et pour votre disponibilité malgré des emplois du temps bien chargés et une situation géographique un peu compliquée.

A Monsieur Madjid Tagzirt, je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de votre disponibilité.

A Madame Anne-Catherine Perroy, Monsieur André Tartar et Monsieur Hugué pour vos enseignements qui m'ont permis d'évoluer dans les affaires réglementaires mais également de découvrir de nouveaux aspects de l'industrie pharmaceutique.

A mes collègues d'hier et d'aujourd'hui, Monsieur Michel Crepin et son équipe qui ont été une pièce maîtresse dans mon choix de me diriger dans la filière industrielle et plus particulièrement vers les affaires réglementaires. L'équipe du contrôle publicité du LFB qui m'a donné la chance de découvrir le LFB et donné envie de réaliser ma thèse sur les MDS. A Marie-Laure Dogbeh et toute l'équipe AMESA pour m'avoir permis de découvrir un nouvel aspect des affaires réglementaires. Et pour finir à mes collègues Karine, Eric, Viviane, Danièle, Anthony, Frank, Dorothée, Susanna et tous mes collègues de la filiale pour votre soutien et votre compréhension lors de cette dernière ligne droite.

Je tiens également à remercier :

Mes parents et ma sœur, merci pour votre soutien tout au long de mes études, pour m'avoir encouragée jusqu'au bout et pour votre aide à plusieurs reprises.

Ma famille, merci pour votre amour et votre présence.

Mes beaux-parents, parce que j'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés.

Mes amis proches, pour votre soutien et votre présence.

Et pour finir, un remerciement très spécial à Nicolas, pour ton soutien sans faille, malgré ton incompréhension et malgré la distance tu as su me porter, me donner la force de continuer, tu m'as soutenue dans tous mes projets et surtout tu as réussi à me supporter durant toutes ces années. *Merci mon Amour.*

Sommaire

LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLES	11
ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
1. GENESE DES PRODUITS DERIVES DU SANG.....	19
1.1 HISTORIQUE DU FRACTIONNEMENT.....	19
1.1.1 PREMIERES DECOUVERTES	19
1.1.2 PREMIER SCANDALE.....	22
1.2 EVOLUTION VERS LE STATUT DE MEDICAMENT	24
1.2.1 NOUVELLE ORGANISATION ET CREATION DES AGENCES FRANÇAISES DE SECURITE SANITAIRE.....	24
1.2.2 DEFINITIONS	28
1.3 LES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG (MDS).....	30
1.3.1 LA MATIERE PREMIERE	30
1.3.2 LES ETAPES DE FRACTIONNEMENT	33
1.3.3 EXEMPLES DE PRODUITS PAR AIRES THERAPEUTIQUES.....	36
2. SPECIFICITES DES DOSSIERS D'AUTORISATION DES MDS	40
2.1 LA REGLEMENTATION ENCADRANT LES MDS.....	40
2.1.1 AU NIVEAU MONDIAL.....	40
2.1.2 AU NIVEAU EUROPEEN	44
2.1.3 AU NIVEAU DES ETATS-UNIS.....	47
2.1.4 AU NIVEAU NATIONAL	48
2.1.5 AUTRES ORGANISATIONS INTERVENANT SUR LES MDS	49
2.2 MATIERE PREMIERE / STARTING MATERIAL.....	50
2.2.1 MALADIES TRANSMISSIBLES PAR LE SANG	51
2.2.2 SELECTION DES DONNEURS	52

2.2.3	CONTROLE DES DONS.....	54
2.3	PARTICULARITES DES DOSSIERS	55
2.3.1	PLASMA MASTER FILE (PMF) OU DOSSIER PERMANENT DE PLASMA	55
2.3.2	SECURITE VIRALE	59
2.3.3	COMPARABILITE	67
2.3.4	VALIDATION	67
2.3.5	BATCH RELEASE.....	69
2.4	EXEMPLES ET APPLICATIONS.....	70
2.4.1	EXEMPLES DE VARIATIONS	70
2.4.2	IDENTIFICATION D'UNE NOUVELLE SOURCE VIRALE	70
3.	<u>SYSTEMES DE VIGILANCE.....</u>	<u>72</u>
3.1	PHARMACOVIGILANCE.....	72
3.1.1	DEFINITION	72
3.1.2	ACTEURS DE LA PHARMACOVIGILANCE	73
3.2	HEMOVIGILANCE.....	77
3.2.1	DEFINITION.....	77
3.2.2	ACTEURS DE L'HEMOVIGILANCE	78
3.3	TRAÇABILITE	81
3.3.1	DEFINITION.....	81
3.3.2	CADRE REGLEMENTAIRE EN EUROPE.....	81
3.3.3	NOTIFICATIONS DES REACTIONS OU INCIDENTS INDESIRABLES GRAVES	82
3.3.4	AVERTISSEMENT DES AGENTS TRANSMISSIBLES.....	84
3.3.5	LA TRAÇABILITE EN PRATIQUE : EXEMPLE DE LA FRANCE.....	85
	<u>CONCLUSION :.....</u>	<u>89</u>
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>93</u>
	<u>ANNEXES :.....</u>	<u>99</u>

Liste des figures

Figure 1 : COMPOSITION DU SANG HUMAIN.....	16
Figure 2 : MARCHE MONDIAL DES PROTEINES PLASMATIQUES, SANS LES FACTEURS RECOMBINANTS.....	18
Figure 3 : SCHEMA DU FRACTIONNEMENT DU PLASMA ET FABRICATION DES MDS DU LFB	35
Figure 4 : DIAGRAMME REPRESENTANT L'ORGANISATION DU COMMON TECHNICAL DOCUMENT SELON L'ICH M4	43
Figure 5 : EXEMPLE D'UTILISATION DE PLASMA MASTER FILE POUR PLUSIEURS SPECIALITES.	56
Figure 6 : SCHEMA DU BILAN DES ETUDES REALISEES POUR PRENDRE UNE DECISION SUR LA COMPARABILITE OU NON. [Q : QUALITE – S : SECURITE - E : EFFICACITE]	68
Figure 7 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN France	75
Figure 8 : SCHEMA BILAN DE L'HEMOVIGILANCE ET DE LA PHARMACOVIGILANCE, DE LA TRAÇABILITE ASCENDANTE ET DESCENDANTE.....	88

Liste des tables

Table 1 : EXEMPLES D'ELEMENTS CONSTITUANT LE PLASMA HUMAIN.	31
Table 2 : EXEMPLES DE DOCUMENTS, PUBLIES PAR L'OMS, CONCERNANT LES PRODUITS DERIVES DU PLASMA.	42
Table 3 : CARACTERISTIQUES ET RISQUES DE TRANSMISSION AVERES DE VIRUS POTENTIELLEMENT PRESENTS DANS LE SANG HUMAIN (EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT D'INACTIVATION VIRALE).	51
Table 4 : MESURES DE PREVENTION DES PRINCIPAUX RISQUES VIRAUX ASSOCIES AUX MEDICAMENTS DERIVES DU SANG.....	55
Table 5 : RESUME DES PRINCIPALES METHODES D'INACTIVATION VIRALE ET SES CARACTERISTIQUES.	62
Table 6 : VIRUS UTILISES DANS LES ETUDES DE VALIDATION DES TECHNIQUES D'INACTIVATION ET D'ELIMINATION VIRALES DES PROCEDES DE FABRICATION.	64

Abréviations

AFS	Agence Française du Sang
AFSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale chargée de la Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATNC	Agents Transmissibles Non Conventionnels
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPV	Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
BRN	Blood Regulators Networks
BWP	Biological Working Party
CE	Commission Européenne
CEE	Communauté Economique Européenne
CFR	Code of Federal Regulation
CGR	Concentré de Globules Rouges
CHMP	Committee for Medicinal Product for Human use
CJK	Creutzfeldt-Jakob
CMDh	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised Procedures - Human
CNSS	Comité National de Sécurité Sanitaire
CNTS	Centre National de Transfusion Sanguine
CRH	Coordonnateurs Régionaux d'hémovigilance
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la santé Publique
CSTH	Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance
CTD	Common Technical Document (e-CTD : electronical-CTD)

CTSA	Centre de Transfusion Sanguine des Armées
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (= Direction Européenne de la qualité du médicament & soins de santé)
EFS	Etablissement Français du Sang
EHN	European Haemovigilance Network
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
EST	Encéphalopathie Spongiforme Transmissible
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council for Harmonisation
IG	Immunoglobuline
IHN	International Haemovigilance Network
IPFA	International Plasma Fractionation Association
INTS	Institut National de la Transfusion Sanguine
InVS	Institut de Veille Sanitaire
LFB	Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies
MDS	Médicament Dérivé du Sang
nvMCJ	Nouveau Variant de la maladie neurodégénérative de Creutzfeldt-Jakob
OMS	Organisation Mondiale de la Santé = WHO : World Health Organization
PE	Pharmacopée Européenne
PFC	Plasma frais Congelé
PMF	Plasma Master File (= dossier permanent du plasma)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSL	Produits Sanguins Labiles
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
VHA	Virus de l'Hépatite A
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Le médicament n'est pas un produit anodin, il est légalement défini, obéit à une réglementation très stricte, et s'inscrit dans un circuit hautement régulé et surveillé.

En France, le médicament est défini par l'article L.5111-1 du code de la santé publique comme : « *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* ».

La commercialisation d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux en recherche et développement. Il faut envisager une quinzaine d'année pour la mise au point d'un unique médicament, avec au départ des milliers de candidats médicaments, c'est-à-dire des molécules susceptibles de répondre aux critères pour devenir un médicament. Les candidats médicaments vont alors être testés en recherche en amont, puis seulement une petite dizaine de molécules seront évaluées en pré-clinique et clinique.

Le point de départ du processus de recherche et développement peut-être lié à différents facteurs. Lors d'un besoin thérapeutique dans une pathologie précise car il n'y a pas solution thérapeutique pour prendre en charge les patients atteints de cette pathologie. Grâce aux connaissances acquises sur la maladie, on va pouvoir émettre des hypothèses scientifiques en se basant sur le mécanisme pathologique.

Aujourd'hui avec les progrès dans la recherche et les méthodes de fabrication, on observe des nouveaux types de médicaments loin de la simple pénicilline découverte par le docteur Alexander Fleming en 1928. Même si les médicaments issus de la synthèse sont encore les plus représentés dans la pharmacopée actuelle, on constate une évolution des produits issus de nouvelles biotechnologies. Dans les années 1970, l'industrie pharmaceutique est entrée de plain-pied dans la bioproduction basée sur une véritable ingénierie du vivant. Ces biomédicaments regroupent diverses classes de médicaments mais leurs principes actifs proviennent tous d'une source biologique [1]. Le processus de développement est moins long et

moins coûteux puisque l'activité des protéines est déjà connue, les études non cliniques sont réduites par rapport aux médicaments synthétiques.

Un premier type de biomédicaments est issu de techniques de recombinaison génétique. On utilise les capacités naturelles des cellules des êtres vivants à se répliquer, on retrouve des protéines thérapeutiques comme les hormones, facteurs de croissance, cytokines. Dans un premier temps on utilisait des micro-organismes, puis ensuite par des lignées cellulaires spécialement mises au point, l'industrie a développé des produits présentant une grande spécificité d'action et une qualité optimisée qui a permis de s'affranchir progressivement des matières premières biologiques humaines et animales. Avec les nouvelles biotechnologies, l'industrie pharmaceutique a réussi à développer des anticorps monoclonaux qui, de part leur spécification, ciblent des mécanismes pathologiques extrêmement précis dans l'organisme malade.

En plus de s'affranchir des matières biologiques animales et humaines, on continue de développer des nouvelles technologies d'extraction et de purification des substances biologiques. On peut également citer les vaccins, qui sont en général préparés à partir des antigènes « naturels » présents dans notre environnement.

En parallèle, les progrès des technologies d'extraction et de purification des substances biologiques ont entraîné des améliorations dans la production de certains médicaments. On peut extraire les principes actifs directement des organismes vivants, sans intervention génétique, c'est le cas pour les médicaments dérivés du sang humain.

On comprend que ces médicaments vont avoir une place particulière puisqu'ils proviennent directement du sang de l'Homme et plus précisément du plasma.

Le sang humain est composé à 45% de cellules en suspension, comme par exemple les globules rouges, les globules blancs ou les plaquettes. Ces cellules se trouvent dans une phase liquide qui représente 55% du sang : le plasma (*Figure 1*)[2].

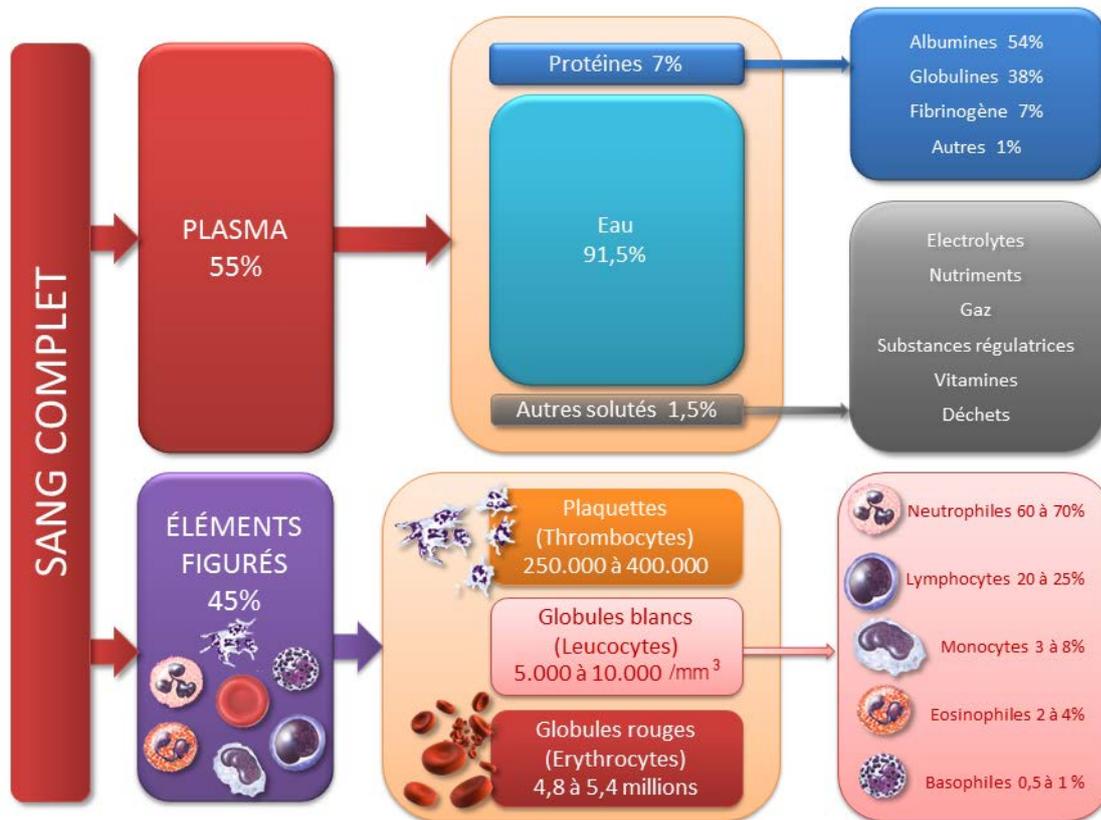


Figure 1 : COMPOSITION DU SANG HUMAIN.[2]

Le plasma est un mélange complexe de plus d'une centaine de protéines présentes en quantités plus ou moins faibles, du microgramme par litre au gramme par litre(Annexe 1). Chaque protéine possède des caractéristiques physico-chimiques différentes et spécifiques.

Les médicaments issus du plasma humain sont hissés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au rang des « médicaments essentiels », ils répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population [3]. Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté.

Chaque année, des millions de patients sont transfusés avec du sang, des composants sanguins ou des dérivés plasmatiques pour améliorer leur qualité de vie et leur survie. En 2012, les États membres de l'UE ont signalé que plus de 1 350

établissements de transfusion sanguine recueillaient plus de 20 millions de dons de sang total et de composants sanguins (globules rouges, plasma ou plaquettes) ainsi que des millions de dons supplémentaires de plasma par aphérèse, utilisés pour transfusion ou comme matières de départ dans le secteur pharmaceutique pour produire des dérivés plasmatiques [4]. En France, on traite environ 500000 personnes chaque année grâce aux produits dérivés du sang.

C'est un produit qui a une forte valeur ajoutée, puisque la matière première n'est pas remplaçable. De plus, comparé aux autres biomédicaments qui ont vu apparaître des concurrents avec les biosimilaires (médicament « générique » du biologique), les médicaments issus du sang ne sont pas généricables à ce jour. Il n'existe pas de biosimilaire pour un médicament issu du sang. Cependant, il faut noter que certaines protéines plasmatiques sont maintenant produites par recombinaison génétique (par exemple les facteurs de la coagulation).

Il existe une dizaine d'acteurs mondiaux spécialisés dans la fabrication et la commercialisation de ces médicaments, pour citer les principaux : CSL Behring, Baxter, Grifolset Octapharma. Il existe également un acteur français, le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) qui est le septième acteur mondial dans les médicaments dérivés du sang.

Le marché des médicaments issus du plasma est un marché important puisqu'il représente 19,710 millions de dollars du marché total en 2014 (*Figure 2*)[5].

Total Market \$19,710 Million

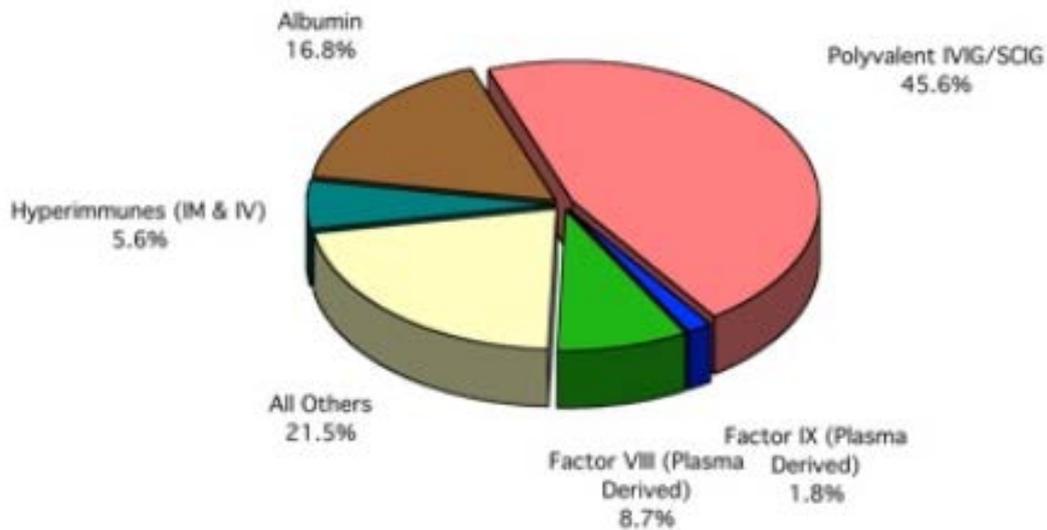


Figure 2 : MARCHÉ MONDIAL DES PROTÉINES PLASMATIQUES, SANS LES FACTEURS RECOMBINANTS.

Dans cette introduction on peut apercevoir les premières problématiques liées aux médicaments issus du plasma : la disponibilité de la matière première et la sécurité du produit. Ces produits ont besoin d'un cadre réglementaire spécifique pour répondre aux exigences de plus en plus strictes des agences de santé.

1. Genèse des produits dérivés du sang

1.1 Historique du fractionnement

1.1.1 Premières découvertes

L'Homme a toujours été fasciné par le sang, lui donnant des significations différentes et parfois contradictoires. Certaines civilisations considéraient le sang comme un symbole de la vie, alors qu'au Moyen-Age, la saignée, ou appelée aussi la « phlébotomie », était un acte thérapeutique répandu. Pour la médecine, le sang devait être éliminé pour améliorer l'état de santé du patient. Aujourd'hui le sang est une source majeure pour les soins médicaux.

La première transfusion de sang chez l'Homme est réalisée par un médecin français, Jean Baptiste Denis en 1667, sur un jeune homme de 15-16 ans[6]. Cette transfusion réussie sera publiée par la Royal Society[7] (institution destinée à la promotion des sciences, c'est un lieu privilégié de publications d'intérêts scientifiques). Cette année-là, quatre patients ont été transfusés. Deux patients survécurent, un patient décéda suite à une autre cause que la transfusion. Le quatrième patient n'a présenté aucune amélioration suite à la première transfusion. Une seconde transfusion fût réalisée mais il présenta des signes cliniques immédiats d'intolérance (accélération du pouls, sueurs, nausées). L'urine récupérée le lendemain de la transfusion de ce patient est de couleur noire, Jean-Baptiste Denis vient de décrire le premier accident hémolytique.

On peut aussi attribuer à ce patient le premier scandale. En effet, deux mois après les deux transfusions, la femme du patient exigeait une nouvelle transfusion, car l'état de son mari ne s'améliorait pas. Malheureusement le patient décéda avant de recevoir la troisième transfusion et son épouse aurait tenté de réclamer de l'argent à Jean-Baptiste Denis qui a porté plainte. Les conclusions du procès qui ont suivi furent la disculpation du médecin, l'emprisonnement de la femme du patient décédé, ainsi que la restriction de l'acte de transfusion c'est-à-dire toute transfusion devra être approuvée par le corps des médecins de la faculté de Paris. Suite à ce jugement un édit du parlement annonça l'interdiction de la transfusion sanguine en France.

Il a fallu attendre le XIXème siècle pour avoir une nouvelle avancée dans le domaine. La transfusion est relancée par James Blundell, un obstétricien anglais, qui

réussit la première transfusion de sang humain[8]. L'indication retenue est l'hémorragie aiguë car il espère contrôler les hémorragies post-partum. Durant cette période, les outils de transfusions vont évoluer mais le problème majeur reste malheureusement la coagulation du sang. Pour le choix du donneur, on se dirige généralement vers le mari. La découverte des groupes sanguins ABO ne sera faite que dans les années 1900 grâce aux travaux de Karl Landsteiner[9].

Les travaux de Karl Landsteiner constituent encore la base du système moderne de classification. Il fera également partie de l'équipe qui identifiera le facteur rhésus.

Les prochaines grandes avancées ont été motivées lors des guerres. Comme dans de nombreux domaines, les guerres permettent de faire avancer les recherches. La transfusion a été très utilisée durant la première guerre mondiale, on y observa les premiers prélèvements de sang avec du citrate, ce qui permit de limiter la coagulation. Les techniques utilisées durant l'entre deux guerres sont la transfusion de bras à bras, ainsi que les prémices de la transfusion moderne, avec la séparation de la phase de recueil du sang chez le donneur et la transfusion chez le patient. On instaura aussi la notion de « banque de sang », des développements de réseaux de solidarités avec le premier « règlement pour être donneur ». On doit la création du premier centre de transfusion à l'hôpital Saint-Antoine à Paris grâce au docteur Arnaud Tzanck[10]. Il prit conscience de l'importance des transfusions lorsqu'il fut envoyé au front de la première guerre mondiale alors qu'il était interne en dermatologie. Après la guerre, bien que dermatologue, il s'investit dans la transfusion sanguine pour sensibiliser de plus en plus de gens et créer ce centre de transfusion.

L'utilisation du sang a pris de nouveau une grande ampleur durant la seconde guerre mondiale. En effet, les recherches se sont focalisées sur la conservation du sang, cette période est à l'origine de la transfusion moderne grâce aux avancées de trois axes majeurs : la conservation du sang à plus long terme, le remplacement des flacons de verre par des matières plastiques et le fractionnement du plasma.

Une solution de conservation du sang est mise au point en Angleterre par Loutit et Mollison, cette première solution anticoagulante est la solution dite « ACD » qui signifie acide citrique, citrate et dextrose. Elle permet de conserver le sang au réfrigérateur pendant 21 jours[11]. Cette solution est encore très utilisée dans la

pratique transfusionnelle. On retrouvera également des solutions de citrate, phosphate et dextrose (CPD), ou bien des solutions de citrate, phosphate, dextrose et adénine (CPDA). Ces solutions augmentent la conservation de 35 jours et 42 jours respectivement.

La seconde Guerre Mondiale sera une étape décisive pour le fractionnement du plasma. Le fractionnement est un procédé permettant d'isoler, de purifier et de concentrer les protéines thérapeutiques du plasma humain. Le fractionnement est devenu une nécessité pour soigner les soldats blessés ou brûlés. Le docteur Edwin Cohn fut un acteur majeur dans le développement d'un procédé pour séparer les protéines du plasma humain[12]. A l'origine, l'objectif était de séparer l'albumine qui représente 55 à 60% du volume total de protéines dans le plasma, pour pouvoir être utilisé chez les soldats blessés. Il mit au point un procédé pour préparer des préparations d'albumine, les stocker, les transporter et pour finir les utiliser plus facilement sur le champ de bataille. La méthode de Cohn est une succession d'étapes de précipitation par l'éthanol à froid. Chaque précipitation est suivie d'une étape de séparation par filtration ou centrifugation, puis le précipité est remis en solution pour poursuivre la purification. La méthode de Cohn constitue encore la base de la plupart des procédés de fractionnement du plasma. L'adaptation du système utilisé par Edwin Cohn donnera naissance à des séparateurs de cellules dont les utilisations seront essentielles pour la transfusion.

Toute cette organisation qui a été mise en place durant les guerres pour subvenir aux besoins médicaux et notamment aux besoins en sang est toujours présente de nos jours. En effet, aujourd'hui encore, il existe une organisation particulière pour les soldats : le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)[13]. Il s'agit d'un centre indépendant de l'Etablissement Français du Sang (EFS). D'ailleurs une convention a été signée entre le CTSA et l'EFS en 2005 pour harmoniser les séances de dons et donner la priorité au CTSA sur les sites militaires. On distingue 2 types de collecte, d'une part les collectes effectuées dans les locaux fixes du CTSA (Clamart et Toulon) et les collectes mobiles dans des locaux mis à disposition par les unités. Le sang recueilli et préparé par le CTSA est au profit des forces armées en opérations extérieures et des hôpitaux militaires.

On peut constater qu'en trois siècles, il y a eu de nombreuses découvertes dans le domaine de la médecine et plus précisément dans le domaine de l'utilisation du sang. Après les deux guerres mondiales, l'utilisation du sang est devenue une pratique courante et banalisée.

1.1.2 Premier scandale

Avant les années 1990, la filière du sang n'est pas encadrée de façon très rigoureuse, il y a un manque de traçabilité des lots des produits sanguins. C'est à la suite de plusieurs crises sanitaires, que la filière du sang s'est construite en France et plus particulièrement, après la crise dite du « sang contaminé ».

Cette crise toucha de nombreux pays, et la France, dont le scandale éclata en 1991, sera le pays le plus touché en Europe[14]. C'est elle qui détient le record des contaminations post-transfusionnelles, notamment entre mars et octobre 1985. Chez les patients hémophiles, la France reste dans la moyenne européenne, avec 600 malades ayant développé un SIDA clinique suite à une transfusion de produit contaminé. Cependant la France recense la moitié des cas de contamination à la suite d'une transfusion, soit deux milles malades. C'est-à-dire quatre fois plus qu'en Italie, cinq fois plus qu'en Espagne, six fois plus qu'en Allemagne, treize fois plus qu'en Grande-Bretagne.

La mise en évidence du Virus de l'Immunodéficience acquise a été réalisée en 1983 par l'équipe française du professeur Montagnier de l'institut Pasteur. A l'époque, l'équipe du Professeur Montagnier découvre un nouveau rétrovirus. Il existe alors beaucoup d'incertitudes sur cette maladie mais la question du dépistage se pose déjà. Cette découverte ne sera prise au sérieux qu'un an plus tard et le professeur Montagnier obtiendra du gouvernement le financement d'un laboratoire de haute sécurité.

En 1984, un premier lien est établi entre la transfusion et le sida, les recherches ont montré qu'il était possible d'inactiver le virus en chauffant le plasma. La France refuse toujours d'importer du sang de l'étranger et des produits non chauffés vont quand même être encore utilisés.

L'incidence des lots de sang contaminés sur la mortalité des transfusés et hémophiles est alors prouvée et l'OMS recommande en avril 1985 le dépistage chez les donneurs de sang. Une bataille pour le brevet est lancée entre deux laboratoires pour un test de dépistage du SIDA. D'un côté le laboratoire Américain Abbott et de l'autre le laboratoire français Pasteur. Le 11 février 1985, le laboratoire Abbott dépose un dossier d'enregistrement en France, au laboratoire national de la santé (en charge de l'évaluation avant la mise sur le marché) pour son test de détection du VIH. Pasteur déposera son dossier le 28 février.

Le laboratoire Abbott cherche à obtenir le monopole du marché. Il présentera en janvier 1985 des résultats « parfaits » mais qui ne reflètent pas les résultats réels du test. En effet, des études ont démontré que le test du laboratoire Abbott présentait des faiblesses avec une mauvaise spécificité (faux positifs) et mauvaise sensibilité (faux négatifs).

Malgré les recommandations de l'OMS, le dépistage n'est toujours pas obligatoire en France. De plus lors de la réunion interministérielle du 9 mai 1985, le dépistage des donneurs de sang est repoussé. Le cabinet du premier Ministre aurait demandé de « retenir encore quelques temps » le dossier des tests de dépistage du laboratoire américain Abbott, en concurrence avec Diagnostics Pasteur, pour élaborer une stratégie de généralisation du test qui favoriserait les intérêts de l'industrie nationale (c'est-à-dire le test du laboratoire Pasteur).

Le test de Pasteur est homologué en France le 21 juin 1985, suivi de celui d'Abbott. Il en suivra un arrêté qui fixe le dépistage obligatoire sur tous les dons du sang au 1er août.

Les premières plaintes ont commencé en mars 1988, alors que le scandale n'éclatera qu'en avril 1991, lorsque *L'Événement du jeudi* publiera un rapport prouvant que le CNTS a sciemment distribué, en 1985, des produits sanguins contaminés. Le premier procès a eu lieu le 24 octobre 1992. Les faits retenus sont : la poursuite de la distribution de lots contaminés pendant le premier semestre 1985, le retard de la mise en place d'un dépistage obligatoire sur fond de rivalité industrielle, la poursuite de collecte de sang dans les lieux à risques (tels que les prisons), le non rappel des transfusés.

Suite à ce scandale, il y a eu une profonde réorganisation de la transfusion et de la fabrication des produits issus du sang en France ; ceux-ci sont devenus des médicaments ce qui implique une réglementation spécifique et une autorisation préalable à la mise sur le marché (AMM).

1.2 Evolution vers le statut de médicament

1.2.1 Nouvelle organisation et création des agences françaises de sécurité sanitaire

L'épidémie de SIDA et l'affaire du sang contaminé ont mis en évidence un manque d'encadrement qui aurait limité la multiplication des contaminations par le virus du SIDA, ainsi qu'un taux de contamination post-transfusionnelle supérieur à celui des autres pays touchés par la crise[15]. En 1992, le ministère de la santé élabore une nouvelle réforme du système de transfusion qui aboutit à la loi 93-5 du 4 janvier 1993[16] relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. La loi prévoit une réorganisation radicale des institutions et de la réglementation en France.

Dans un premier temps le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) et les centres régionaux sont réorganisés avec la création de deux entités distinctes afin de séparer les activités de transfusion et de fractionnement. L'Agence Française du Sang (AFS) s'occupera de l'activité de transfusion sanguine ; L'activité du fractionnement est unifiée grâce à la création du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB). Une autorité réglementaire unique est créée, l'Agence du Médicament, afin de séparer le juge et les parties ; elle apparaît comme l'organisme de régulation et de coordination nationale.

De plus cette loi 93-5 du 4 janvier 1993 pose les principes éthiques du don de sang[17]. Celui-ci est bénévole, volontaire, anonyme, non rémunéré et réalisé après le consentement du donneur. Elle a également permis l'élaboration et l'application des « bonnes pratiques transfusionnelles » par les établissements de transfusion, afin d'améliorer la sécurité transfusionnelle.

Une seconde crise sanitaire dans les années 1990 a de nouveau fait évoluer l'organisation mise en place, la crise de la « vache folle ». Le 20 mars 1996, le

gouvernement britannique évoque la possibilité de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) à l'homme sous la forme d'une nouvelle variante de la maladie neurodégénérative de Creutzfeldt-Jakob (nvMCJ) [18]. La France et plusieurs pays européens suspendent leurs importations bovines (bovins vivants, viande, produits d'origine bovine) venant de la Grande-Bretagne. De nombreuses mesures sanitaires sont mises en place comme l'abattage d'un grand nombre de bovins, la mise en place de la traçabilité de la provenance de la viande...

La Loi 98-535 du 1er Juillet 1998 vient renforcer la sécurité sanitaire en transformant l'AFS en un opérateur et non plus une 'agence' et conforte l'autorité réglementaire unique en la nommant Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS). On assiste à la disparition de l'Agence Française du Sang (AFS) avec séparation des activités anciennement dévolues à cet organisme : les activités réglementaires et normatives sont transférées à l'AFSSaPS et les activités opérationnelles sont transférées à l'EFS et ses établissements régionaux (collecte, préparation distribution des PSL).

Puis, suite à la loi du 29 décembre 2011 l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) devient l'ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

La loi de 1993 permet aussi l'élaboration et la mise en œuvre d'un réseau national de surveillance de la collecte et des effets secondaires à la transfusion, observés chez les receveurs (hémovigilance), et pour finir, la mise en place d'une nouvelle organisation territoriale de la transfusion.

Il y a aussi la création :

- du Comité National de Sécurité Sanitaire (CNSS) : il est chargé d'analyser les événements susceptibles d'affecter la santé de la population et de confronter les informations disponibles. Il s'assure également de la coordination de la politique scientifique de l'InVS, de l'AFSSaPS, de l'AFSSA et de l'AFSSE.
- de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) : l'INTS a pour mission l'activité de référence, de recherche, de formation, en vue de contribuer à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle, à la prévention des risques et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions techniques et scientifiques. Il est, en

outré, chargé de fournir, à leur demande, au ministère chargé de la santé et à l'assurance maladie, toute information relative au secteur de la transfusion sanguine dans son domaine de compétence[19].

- de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) : elle a comme mission principale d'évaluer les risques sanitaires et nutritionnels présentés par tous les aliments, y compris l'eau, qu'ils soient destinés à l'homme ou à l'animal, dans le but d'alerter les pouvoirs publics en cas de nécessité et, plus largement, d'informer le public. L'AFSSA a fusionné avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET) pour former l'Agence Nationale chargée de la Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

D'un côté, l'EFSest, selon l'article L1222-1 du CSP, « *un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Cet établissement veille à la satisfaction des besoins en matière de produits sanguins labiles et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales, scientifiques et technologiques dans le respect des principes éthiques. Il organise sur l'ensemble du territoire national, dans le cadre des schémas d'organisation de la transfusion sanguine, les activités de collecte du sang, de qualification biologique du don, de préparation, de distribution et de délivrance des produits sanguins labiles* ».

Les missions principales de l'EFS sont :

- de collecter les dons de sang et de plasma sur le territoire national ;
- d'approvisionner les établissements de soins en produits sanguins labiles, comme les hôpitaux ou les centres de transfusion ;
- d'approvisionner le LFB en plasma pour le fractionnement.

De l'autre, le LFB qui est une société anonyme à capitaux majoritairement publics, avec l'Etat comme actionnaire principal. Le LFB, via sa filiale LFB BIOMEDICAMENTS (filiale à 100% de LFB SA) est investi par la loi française d'une mission de santé publique en France, dans le domaine des médicaments dérivés du plasma[20]. Il « *fractionne en priorité le plasma issu du sang ou de ses composants collectés par l'Etablissement Français du Sang (EFS) pour satisfaire les besoins nationaux, notamment ceux liés au traitement des maladies rares. Il distribue,*

prioritairement sur le territoire français, les médicaments qui en sont issus.»[21]. C'est le seul laboratoire pharmaceutique habilité à fractionner le plasma collecté en France par les Etablissements de Transfusion Sanguine. Christian Béchon est le Président-Directeur Général de LFB SA.

Le LFB soutient des opérations d'associations de donneurs bénévoles, notamment l'Association des Donneurs de Sang Bénévoles de La Poste – France Telecom / Orange, l'Association Nationale des Cheminots pour le Don Bénévole (ANCDB), et le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA). Dans ce contexte, le LFB est également membre de l'IPFA (International Plasma Fractionation Association).

Le LFB développe, fabrique et commercialise des médicaments issus du vivant pour des maladies graves et souvent rares. Il est présent dans trois domaines thérapeutiques majeurs : l'immunologie, l'hémostase, et les soins intensifs-périnatalité. Sa connaissance et sa maîtrise des différentes techniques de bioproduction lui permettent d'être le numéro un en France dans le domaine des médicaments dérivés du plasma et de prendre la septième place au niveau mondial[22].

La France n'est pas le seul pays européen à avoir subi une réorganisation radicale. L'environnement européen a été propice à l'apparition des agences sanitaires. De nombreux pays Européens ont également mis en place une nouvelle organisation et créé de véritables administrations pour renforcer la sécurité sanitaire de leur pays. Sur les quinze Etats membres de l'Union Européenne en 2004, quatorze ont réorganisé leurs services en charge de l'évaluation et du contrôle du médicament. Par exemple, l'institut du médicament appartenant à l'office fédéral de la santé (BGA) en Allemagne est remplacé, en 1994, par le Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Au Royaume Uni c'est la Medicines Control Agency (MCA) qui est créée en 1991.

De plus, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a été fondée en 1995. Elle est en charge d'évaluer et de superviser les médicaments, au bénéfice de la santé publique et animale dans l'Union européenne. Ses missions principales sont :

- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments

- Évaluer les demandes d'autorisation de mise sur le marché
- Surveiller la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie
- Fournir des informations aux professionnels de la santé et aux patients

L'EMA coopère étroitement avec les autorités nationales de réglementation des pays de l'union européenne. Elle est également à l'écoute et collabore avec les patients, les professionnels de la santé et le monde universitaire. Tout comme pour les agences nationales, elle collabore avec d'autres agences, comme le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Elle travaille de manière indépendante, ouverte et transparente.

1.2.2 Définitions

La loi du 4 janvier 1993 n'a pas seulement impacté les organisations territoriales et administratives de la filière du sang. C'est aussi grâce à elle que l'on va pouvoir distinguer et définir plusieurs catégories de produits. Certains produits dérivés du sang obtiennent alors le statut de médicament, et sont alors soumis à un encadrement réglementaire plus strict.

Médicaments dérivés du sang (MDS)

Les MDS, ou encore produits sanguins stables, sont selon l'Article L 5121-1 alinéas 18 du Code de la Santé publique, des « médicaments préparés industriellement à partir du sang ou de ses composants ». Ils comprennent notamment :

- Les médicaments issus du fractionnement du plasma (albumine, facteurs de la coagulation, immunoglobulines d'origine humaine)
- Le plasma à finalité transfusionnelle (ayant subi un processus industriel).

Les caractéristiques principales des MDS, comparées aux autres produits dérivés du sang, sont : une 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.

Comme ils sont qualifiés de médicament, ils sont soumis à la réglementation des médicaments à usage humain régit par la directive 2001/83/CE du parlement

européen et du conseil du 6 novembre 2001 qui comprend la directive 89/381/CEE du conseil du 14 juin 1989 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain. Par exemple, il faut obligatoirement obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avant toute commercialisation du médicament, et maintenir à jour le dossier d'AMM tout au long du cycle de vie du médicament. Il devra également respecter les règles spécifiques concernant la publicité pour les médicaments.

Il existe de nombreux médicaments dérivés du sang, utilisés dans plusieurs domaines thérapeutiques (voir paragraphe I.C.2).

Produits sanguins labiles (PSL)

Les PSL sont des produits issus exclusivement du sang de donneur bénévoles, lors d'un don de sang total ou d'un don de sang par aphérèse (procédé permettant de prélever uniquement les protéines désirées et de restituer au donneur les autres éléments du sang dans une même procédure). Ils sont destinés à être transfusés à un patient. Le sang est recueilli directement dans une poche qui va permettre la fabrication de plusieurs produits :

- Concentrés de Globules Rouges (CGR)[23] : obtenus après centrifugation du sang « total ». La période de conservation est courte (42 jours) à une température fixée légalement entre 2°C et 6°C.
- Concentrés de plaquettes : ils peuvent être préparés soit à partir d'un don de sang total soit à partir d'un don par aphérèse. Dans le premier cas on procède à la centrifugation du sang de cinq à six donneurs et on obtiendra un mélange de concentrés plaquettaires standards. Dans le second cas d'un don de sang par aphérèse qui est une technique permettant de recueillir auprès d'un seul donneur et en un seul don suffisamment de plaquettes pour traiter un patient. Les concentrés plaquettaires ont une durée de conservation de cinq jours sous agitation constante et à une température comprise entre 20°C et 24°C.
- Plasma frais congelés (PFC).

Ils sont caractérisés par :

- une durée de conservation limitée (de quelques jours à un an) ;
- des règles strictes de conservation, de transport et d'utilisation.

De plus il faut noter qu'il existe un risque résiduel très faible de transmission de maladies infectieuses avec ces produits.

C'est l'EFS qui a le monopole du prélèvement, de la préparation, de la qualification biologique et de la distribution aux établissements de santé.

Dès que les produits sanguins labiles subissent une transformation industrielle, on parlera alors de médicaments dérivés du sang.

Les produits sanguins labiles sont out of scope des médicaments dérivés du sang, ils sont gérés par l'EFS et les hôpitaux.

1.3 Les médicaments dérivés du sang (MDS)

La fabrication de ces médicaments est complexe. Elle exige de nombreuses étapes de production et un savoir-faire technique important.

1.3.1 La matière première

Contrairement à la majorité des médicaments existants, les médicaments dérivés du sang ne proviennent ni de synthèse chimique, ni de mise en culture de certaines cellules pour obtenir d'autres médicaments biologiques tels que des anticorps.

La matière première de ces médicaments est issue de dons de sang total ou de dons par aphérèses (plus spécifiquement des plasmaphérèses). Selon un rapport de l'organisation mondiale de la santé, publié en Juin 2017[24], près de 112,5 millions de dons de sang sont collectés chaque année dans le monde. Près de 13000 centres de transfusion sanguine, répartis dans 176 pays, on fait état de la collecte de 110 millions de dons au total. C'est au gouvernement de chaque pays de veiller à toujours avoir un approvisionnement suffisant et équitable en MDS.

On a vu que le plasma constituait 40 à 60% des éléments de notre sang. Ce qui le différencie, des autres éléments venant du vivant, est sa composition complexe et riche[25]. Il est composé d'une centaine de protéines présentes en quantités

différentes allant de quelques microgrammes par litre comme pour les facteurs de la coagulation, au gramme comme l'albumine (*Table 1*).

On retrouve également des traces de cytokines dans le plasma tels que le G-CSF et l'érythropoïétine, cependant en usage thérapeutique, on utilise des formes recombinantes de ces protéines.

Composition du plasma	mg/Litre
Protéines majeures	
Albumine	40 000
IgG	12 500
Inhibiteurs de protéases	
Alpha 2 macroglobuline	2 600
Alpha 1 antitrypsine	1 500
C1-esterase inhibiteur	170
Antithrombine	100
Alpha 2 -antiplasmine	70
Protéines fibrinolytiques	
Plasminogène	200
Facteurs de la coagulation et protéines anticoagulantes	
Fibrinogène	3 000
Fibronectine	300
Prothrombine	150
Facteur XIII	30
Protéine S	29
Facteur Von Willebrand	10
Facteur X	10
Facteur V	7
Facteur XI	5
Facteur IX	5
Facteur XII	40
Protéine C	4
Facteur VII	0,5
Facteur VIII	0,3

Table 1 : EXEMPLES D'ELEMENTS CONSTITUANT LE PLASMA HUMAIN.

Au LFB, pour la fabrication des MDS, on utilise entre 2000 et 5000 litres de plasma par lot fabriqué, c'est-à-dire entre 8000 et 20000 dons. Cette préparation de milliers de dons va former le pool plasmatique utilisé ensuite pour le fractionnement. Sur ce pool plasmatique des contrôles de sécurité biologique sont effectués conformément à la Pharmacopée Européenne.

De plus, il peut y avoir des mélanges de produits intermédiaires en cours de fabrication conduisant à des lots de produits finis de plus grande taille (équivalent par exemple à 60000 dons).

On comprend alors, que l'approvisionnement en plasma est l'un des facteurs clés de la production des MDS. Elle est dépendante de la volonté des personnes à effectuer des dons de sang. Le seul moyen légal pour augmenter la quantité de matière première va être les campagnes de sensibilisation pour inciter les gens à aller faire un don de sang.

Bien que précieux, le plasma peut également être dangereux puisqu'il peut être porteur de pathogènes, comme tous autres produits issus du vivant. Il peut être responsable de transmissions virales, bactériennes ou parasitaires, provoquant une contamination du receveur. L'enjeu principal est de s'assurer que le médicament final soit sûr et sans risque pour le receveur. Des mesures ont été mises en place pour éviter la transmission d'agents infectieux :

- Réduction maximale de la charge virale dans le lot de plasma, c'est à dire réduire la teneur en pathogènes dans le pool plasmatique. On va mettre en place un système qualité pour sélectionner les donneurs, faire des dépistages sur les dons de sang et de plasma ainsi que sur le pool plasmatique prêt pour le fractionnement.
- Inactiver ou supprimer les virus susceptibles d'être présents lors de la fabrication des MDS (au moins deux étapes de sécurité virale basée sur des techniques différentes).
- Les fabricants doivent suivre une réglementation très stricte définie dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- Pharmacovigilance et traçabilité des dons.

Malgré toutes ces précautions, il subsiste un risque théorique très faible de transmission d'agents infectieux. En France, sur la période 2012-2014, les risques résiduels ont été estimés, par la méthode "taux d'incidence/fenêtre silencieuse", à 1/3 000 000 dons pour le VIH, à 1/6 400 000 pour le VHB et à 1/33 000 000 dons pour le VHC[26]. Ces risques sont stables sur les 10 dernières années pour le VIH, ils représentent aujourd'hui 1 don potentiellement infecté tous les 12 ans en France pour le VHC, 1 don infecté tous les deux ans et demi pour le VHB et 1 don infecté par an pour le VIH.

1.3.2 Les étapes de fractionnement

Les protéines sont extraites à grande échelle par fractionnement, il faut des usines de haute technologie appelée « centres de fractionnement »[27]. Il y a environ 70 centres dans le monde, la plupart des centres se trouvent dans les pays industrialisés ou émergents[28]. Beaucoup de ces centres se situent en Europe (Allemagne, Angleterre, Autriche, Belgique, Espagne, Hollande, Hongrie, Italie et en Suède), et trois se trouvent en France (deux aux Ulis et un à Lille) et appartiennent au LFB (seul organisme habilité à fractionner le plasma français). Un nouveau site de plus grande capacité est en construction à côté de la ville d'Arras.

Le plasma arrive congelé, après une mise en quarantaine, où il subit des nouveaux contrôles de qualité. Une fois tous les contrôles passés et sans risque de contamination, la fabrication du médicament va débuter avec les étapes de fractionnement du plasma, c'est-à-dire la séparation des différentes protéines présentes dans le plasma. C'est grâce aux caractéristiques physico-chimiques que possède chacune des protéines plasmatiques que l'on va pouvoir les séparer.

La préparation des médicaments dérivés du sang comporte quatre grandes étapes :

- Décongélation du plasma et cryoprécipitation ;
- L'isolement et la purification des protéines souhaitées par chromatographie, filtration et ultrafiltration ;
- Les étapes d'élimination/d'inactivation virale ;
- La répartition aseptique et le conditionnement primaire et secondaire.

La préparation des MDS débute en règle générale par une étape de cryoprécipitation. Le plasma qui est congelé à -70°C subi une étape de prédécongélation à -8°C puis de décongélation une température comprise entre $+2^{\circ}$ et $+4^{\circ}\text{C}$ puis une centrifugation à cette même température. A la suite de cette étape, on obtient d'un côté un cryoprécipité dans lequel on retrouve le facteur VIII, le facteur Von Willebrand, cryoprécipité qui est généralement recongelé en attendant sa transformation. De l'autre, on obtient le cryosurnageant à partir duquel les immunoglobulines, l'albumine, le fibrinogène (selon le procédé du LFB), et le complexe prothrombique pourront être extraits.

La cryoprécipitation est suivie d'autres étapes puisqu'elle a un faible degré de purification, elle manque de spécificité et surtout elle n'est pas efficace en termes de sécurité biologique. Il faut ensuite isoler et purifier la protéine que l'on souhaite obtenir. Les étapes qui suivent sont dépendantes du type de protéine et de ses caractéristiques physicochimiques. Pour ça, il existe différentes méthodes pour isoler les protéines souhaitées telles que la chromatographie échangeuse d'ions, par affinité, d'exclusion de taille mais également par fractionnement à l'éthanol. Entre les étapes d'isolement et de purification viennent se greffer des étapes pour éliminer ou inactiver les virus (voir partie 2.3.2.2).

C'est l'enchaînement de toutes ces étapes qui nous permet d'obtenir les médicaments dérivés du sang (*Figure 3*)[29].

Quelles que soient les méthodes de fractionnement utilisées, elles doivent fournir des produits sûrs et efficaces, être optimales afin d'éviter des pertes inutiles (éviter le « gaspillage de matière première ») et assurer un niveau de pureté suffisant de tous les dérivés.

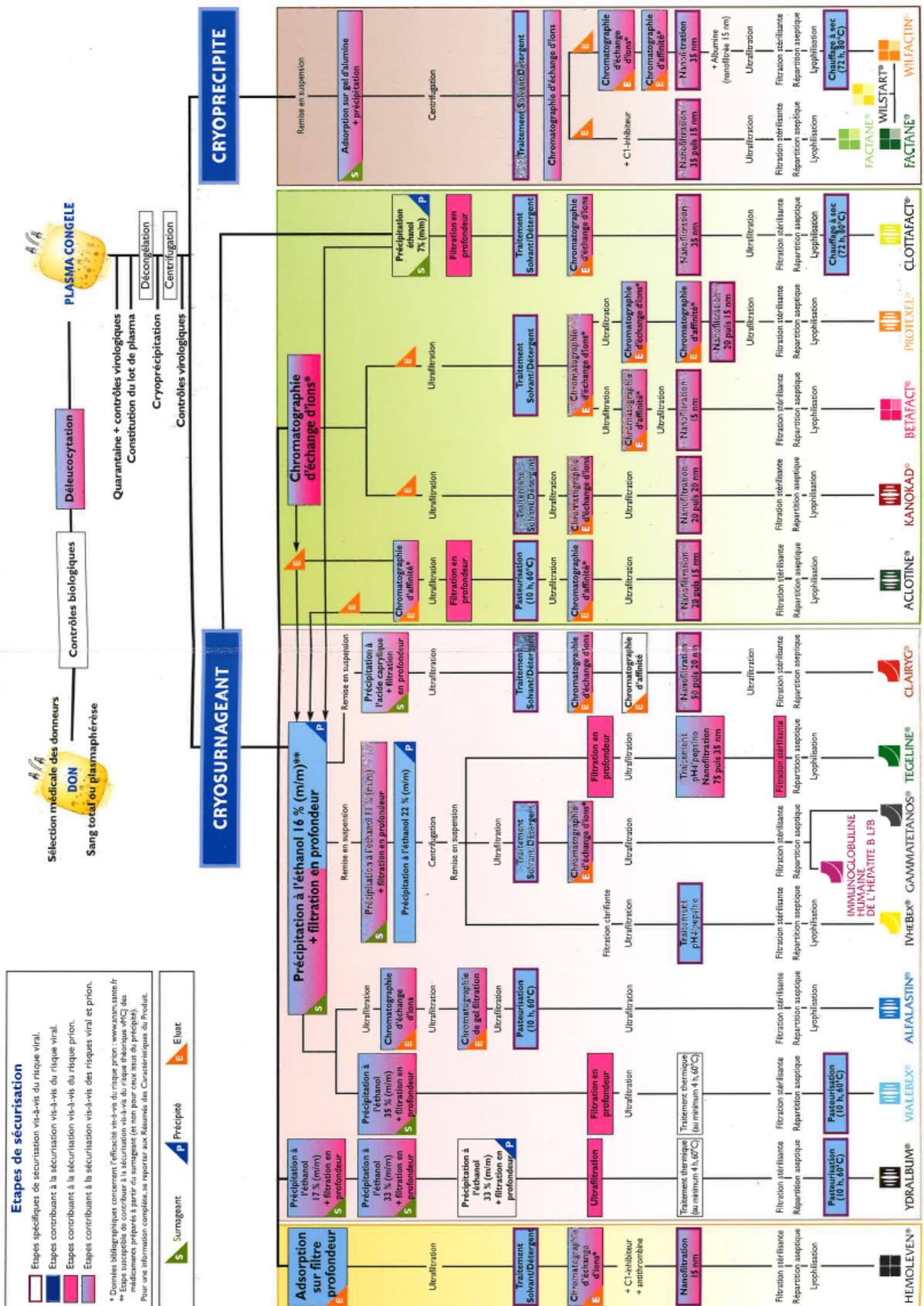


Figure 3 : SCHEMA DU FRACTIONNEMENT DU PLASMA ET FABRICATION DES MDS DU LFB

1.3.3 Exemples de produits par aires thérapeutiques (*Annexe2*)[30].

Comme vu précédemment, il existe une centaine de protéines présentes dans le plasma, pour autant toutes les protéines ne sont pas transformées puis utilisées comme médicaments dérivés du sang.

Les MDS sont souvent utilisés pour les maladies graves, les situations d'urgence ou les maladies rares. On parle de maladie rare ou orpheline lorsque le nombre de personnes atteintes est inférieur à 0,05% de la population (soit cinq personnes sur dix mille). Les MDS sont utilisés principalement dans trois domaines thérapeutiques : l'immunologie, les soins intensifs et l'hémostase[31].

L'immunologie

L'immunologie est le premier domaine thérapeutique où l'on retrouve des médicaments dérivés du sang.

On retrouve la grande famille des immunoglobulines (IG), ce sont toutes les protéines plasmatiques ayant une activité d'anticorps. Les immunoglobulines peuvent être polyvalentes ou spécifiques. Certaines préparations d'immunoglobulines sont destinées à la prévention en cas de suspicion d'une infection comme les immunoglobulines anti-hépatites A ou B, IG antitétanique (également utilisée comme traitement).

Les immunoglobulines sont également données pour la correction des carences en anticorps. Les carences peuvent survenir à la suite d'une pathologie comme les cancers du sang (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple), on parlera d'immunodéficience secondaire. Les carences peuvent être causées par un déficit congénital, on parlera alors d'immunodéficience primaire. Cette perturbation génétique induit un dysfonctionnement ou une carence en anticorps nécessaire du système immunitaire. L'OMS a identifié plus de 200 déficiences immunitaires.

Pour finir, les IG sont utilisées dans le traitement de certaines maladies auto-immunes. Par exemple l'immunothrombocytopenie (carence en thrombocytes conduisant à un risque hémorragique élevé, une coloration rouge de la peau), le syndrome de Guillain-Barré (maladie neurologique entraînant des paralysies dans les jambes, les bras et dans les cas plus graves le système respiratoire), le syndrome

de Kawasaki (maladie vasculaire chez les jeunes enfants induisant des lésions cardiaques graves).

Il existe également une immunoglobuline anti-D utilisée dans la prévention d'une incompatibilité entre le rhésus négatif de la maman et celui de son enfant.

Les immunoglobulines peuvent être administrées par voie intraveineuse mais également sous forme de préparations pour injection en sous-cutanée ou intramusculaire.

Les étapes de fractionnement diffèrent selon le type d'immunoglobulines souhaité. Elles sont données lors de déficits immunitaires ou chez des patients ayant une maladie auto-immune.

Hémostase

Les médicaments dérivés du sang sont également très présents dans le domaine de l'hémostase et notamment dans les troubles rares de la coagulation. Ces troubles peuvent venir d'un déficit quantitatif ou qualitatif, souvent avec une origine génétique, nécessitant un traitement pris à vie. La maladie la plus connue est l'hémophilie caractérisée par des hémorragies spontanées ou prolongées.

L'hémophilie A est la forme la plus fréquente avec une prévalence voisine de 1/6000 individus de sexe masculin[32]. Les filles peuvent également être porteuses de la mutation et présenter une forme mineure de la maladie. L'hémophilie A est caractérisée par un déficit en facteur VIII suite à une mutation génétique récessive liée à l'X.

L'hémophilie B est caractérisée par un déficit en facteur IX, également due à des mutations génétiques liée à l'X. Elle a une prévalence voisine de 1/30000 individus de sexe masculin[33]. Les filles porteuses de la mutation peuvent présenter une forme mineure de la maladie.

Un autre trouble hémorragique est la maladie de Von Willebrand. Il s'agit d'une affection hémorragique héréditaire. La mutation génétique peut entraîner un défaut quantitatif (type 1) ou un défaut qualitatif (type 2) du facteur Von Willebrand[34]. Elle

est caractérisée par des hémorragies cutanéomuqueuse (épistaxis, ménorragies), hématomes ou hémarthroses.

Les soins intensifs

Les MDS sont utilisés pour la prise en charge des patients dans des situations critiques et ayant des déficits importants en protéines essentielles : hypovolémie, hémorragie sévère, expansion volémique, thrombose. Dans ce domaine thérapeutique, on retrouvera des concentrés de complexe prothrombique (déficience en facteurs de la coagulation II, VII, IX, X), concentrés de fibrinogène et l'albumine.

L'albumine est la protéine la plus abondante dans l'organisme puisqu'elle représente 60% des protéines circulantes. Elle joue un rôle essentiel dans le transport de nombreuses substances ainsi que dans le maintien de la pression oncotique. On utilisera notamment des solutions d'albumine dans le traitement des hypoprotidémies graves, des hypovolémies chez la femme enceinte, chez l'enfant en cours des échanges plasmatiques et les personnes brûlées.

On retrouvera également les colles biologiques utilisées en chirurgie.

Autres MDS utilisés : les antiprotéases

On retrouvera notamment l'alpha 1 antitrypsine : le déficit de cette protéine entraîne une maladie génétique qui se manifeste par un emphysème pulmonaire, une cirrhose. Le déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT) est une pathologie orpheline.

Dans cette famille de protéine, on retrouve également l'antithrombine III. Le déficit de cette protéine engendre une situation d'hypercoagulabilité, que l'on peut apercevoir chez la femme enceinte (les œstrogènes peuvent abaisser le taux d'antithrombine III), les patients traités par de l'héparine.

La majorité de ces médicaments sont réservés à un usage hospitalier, on ne pourra les dispenser qu'à l'hôpital ou dans les centres spécialisés. On peut noter, que les médicaments dérivés du sang peuvent également être utilisés dans les catastrophes naturelles ou les accidents. Par exemple, en septembre 2017, suite au cyclone Irma

de niveau 5 sur l'échelle de Saffir-Simpson qui toucha particulièrement les îles françaises de Saint-Martin et Saint-Barthélemy, le LFB a envoyé des seringues de GAMMATETANOS® pour la prévention d'infection tétanique.

Tous ces médicaments suivent la réglementation des médicaments à usage humain mais possèdent aussi leurs propres spécificités réglementaires.

2. Spécificités des dossiers d'autorisation des MDS

Les médicaments dérivés du sang sont encadrés par la même réglementation que celle des médicaments « classiques ». Cependant, on a pu voir que certaines spécificités les différencient: la matière première d'origine humaine obtenue lors de dons de sang volontaires, la présence éventuelle d'agents pathogènes, le risque de transmission de maladies et l'importance de ces médicaments dans des maladies rares et graves. Ces différents aspects lui confèrent une place particulière au regard de la réglementation qui l'entoure, des exigences plus strictes lors de la fabrication, des contrôles qualités et de la traçabilité de ces médicaments ce qui explique également le nombre important de documents concernant les médicaments dérivés du sang.

2.1 La réglementation encadrant les MDS

2.1.1 Au niveau mondial

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'OMS joue un rôle clé depuis plus de 50 ans, elle permet l'harmonisation internationale des règles d'assurance qualité concernant les dons du sang et la fabrication des MDS. Elle publie des conseils techniques et des outils d'assurance de la qualité aux différents acteurs intervenants dans le cycle de vie des MDS, par exemple les Autorités Réglementaires, les laboratoires nationaux de contrôle, les fabricants. Les directives et recommandations de l'OMS viennent soutenir la mise en place des systèmes de qualité et de sécurité pour la production et le contrôle des produits sanguins dont les MDS (*Table 2*).

Les directives et recommandations sont élaborées avec la collaboration des autorités réglementaires régionales et nationales, les professionnels de santé, les fabricants et des experts du monde entier.

Par exemple, dans ces recommandations pour la production, le contrôle et la réglementation du plasma humain pour fractionnement[35], on retrouve les différents médicaments obtenus après le fractionnement du plasma, les agents pathogènes

présents potentiellement dans le sang et le plasma. Elles proposent une série de mesures préventives pour obtenir un produit sûr et de qualité :

- Sélection des donneurs de sang ou de plasma
- Tests sur les dons
- Surveillance des donneurs
- Respect des bonnes pratiques de fabrication
- Système de suivi et d'information post dons

En 1975, l'OMS encourage les pays à promouvoir le développement d'un service national pour le sang sur la base de dons volontaires non-rémunérés[36].

On retrouvera également les méthodes utilisées dans la fabrication du plasma destiné au fractionnement.

Dans un autre document, elle propose des lignes directrices sur les procédures d'inactivation et d'élimination virales pour assurer la sécurité virale des produits dérivés du plasma humain[35].

Collection, Processing & Control:

- *WHO Recommendations for the Production, Control and Regulation of Human Plasma for Fractionation.*
- *WHO Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives. WHO Technical Report Series No. 840, Annex 2.*
- *Revision of the Note for guidance on Plasma-Derived Medicinal Products.*
- *Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments*

Viral Inactivation

- *WHO Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. Technical Report Series (TRS) No. 924, Annex 4 (Adopted by ECBS 2001).*
- *Quality of Biotechnological Products: Viral safety Evaluation of Biotechnology Products derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.*
- *Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies validating the Inactivation and Removal of Viruses.*

Specific documentation

- *Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulin.*
- *Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma.*

Table 2 : EXEMPLES DE DOCUMENTS, PUBLIES PAR L'OMS, CONCERNANT LES PRODUITS DERIVES DU PLASMA.

Ces recommandations ou exigences sont bien évidemment prises en considération dans la réglementation européenne et servent de base lors de leurs rédactions.

De plus, un groupe de travail a été créé en 2006 (BRN : Blood Regulators Networks), pour favoriser la coopération des autorités de réglementation et le partage des informations. Elle est composée de représentants de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (agence Française), Food and Drug Administration (agence Américaine), Health Canada (ministère fédérale du Canada), Ministry of Health labour and Welfare (Japon), Paul-Ehrlich-Institute (institut Allemand), Swissmedic (agence Suisse) et Therapeutic Good Administration (ministère Australien). Ce groupe de travail se focalise principalement sur l'évaluation scientifique des risques et des menaces émergents pour la sécurité et la disponibilité des produits sanguins.

International Council for Harmonisation (ICH)

Au niveau international on retrouve également le conseil international d'harmonisation qui a pour mission d'harmoniser le développement et l'évaluation des médicaments au niveau mondial. L'Europe (comité européen), les Etats-Unis (FDA), et le Japon (MHLW/PMDA) se sont engagés à mettre en œuvre les lignes directives ICH.

L'ICH M4 définit le format de dossier CTD (common technical document) qui sert à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Il est commun à la plupart des autorités de santé. Les modules 2 à 5 sont identiques quelle que soit l'autorité où l'on soumet notre demande. A l'inverse, le module 1 est spécifique au pays de la demande, mais garde une certaine cohérence et similarité (*Figure 4*). En juillet 2003, le format devient obligatoire pour toutes les nouvelles molécules.

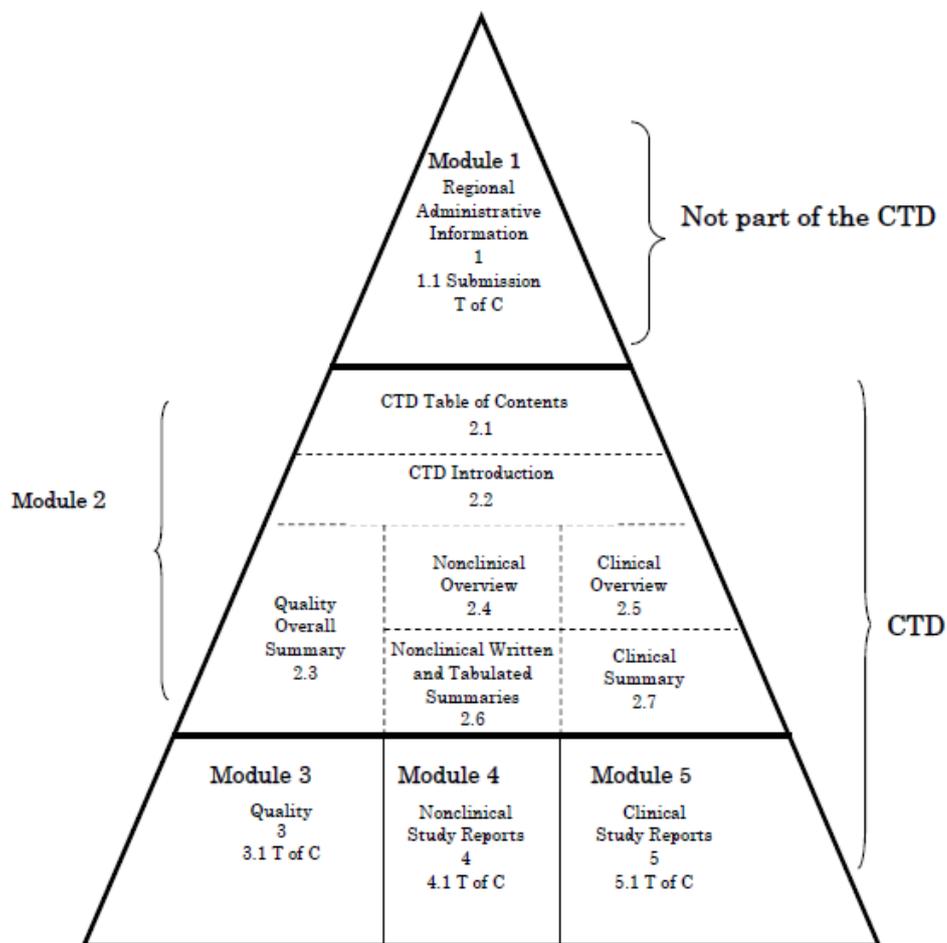


Figure 4 : DIAGRAMME REPRESENTANT L'ORGANISATION DU COMMON TECHNICAL DOCUMENT SELON L'ICH M4

On retrouve également l'ICH M8 qui implémente le format électronique (e-CTD). Celui-ci permet de maintenir à jour le dossier tout au long du cycle de vie du médicament, d'avoir un historique des différentes variations que le médicament a subi.

Certaines lignes directives sont applicables aux MDS telles que l'ICH Q5A « Viral safety evaluation of biotechnology product derived from cell lines of human or animal origin »[37]. Elle y décrit les tests viraux pour évaluer l'efficacité des tests mis en place pour l'élimination ou l'inactivation des virus.

2.1.2 Au niveau européen

Au niveau européen, de nombreuses initiatives concernant le domaine du sang et du plasma sont mises en place depuis 1989 (directive initiale : 89/381/EEC, qui n'est plus d'actualité) (*Annexe 3*).

Parlement européen et conseil

Comme déjà dit, les MDS suivent la réglementation des médicaments donnée dans la directive 2001/83/CE. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché suit les exigences du dossier standardisé (*Annexe 4*), présenté en 5 modules, comme l'exige le format CTD.

Les bases juridiques de l'Union Européenne, permettent d'avoir un socle commun minimum de normes pour la qualité, la sécurité de la matière première pour les MDS qui sont établies dans cette directive 2001/83/EC.

En plus de suivre les exigences standards, pour assurer la qualité et la sécurité du starting material pour les MDS, la directive énonce des exigences spécifiques relatives aux médicaments dérivés du plasma, par exemple elle émet la possibilité d'une certification centralisée d'un dossier permanent du plasma (Plasma Master File) (Partie III.1.1 de la directive 2001/83/CE).

« Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain et par dérogation aux dispositions du module 3, les exigences visées dans «L'information relative aux matières de départ et aux matières premières» concernant les dossiers, peuvent être remplacées par un Dossier Permanent du Plasma [Plasma Master File] certifié conformément à la présente partie lorsque les matières de départ sont constituées par du sang/ plasma humain. ».

La réglementation européenne relative au sang et à ses composants se décline en quatre directives: la directive 2002/98/CE[38] 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 qui modifient la directive 2001/83/CE. Puis suivront trois directives : 2004/33/CE[39] apportant de nouvelles exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins, 2005/61/CE[40] donnant des nouvelles exigences

en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves et 2005/62/CE[41] concernant les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine.

Elles constituent un socle commun de mesures de qualité et de sécurité du sang dans l'Union Européenne, garantissant ainsi sécurité et qualité à l'ensemble des citoyens circulant dans les États membres de l'Union. Cependant un État peut maintenir ou établir des mesures de protection plus strictes. L'article 20, de la directive 2002/98/CE, encourage le don de sang volontaire non-rémunéré. Cette directive prévoit également une série de dispositions pour l'admissibilité des candidats au don de sang, la collecte, la qualification biologique du don, la préparation, la conservation, le transport, la distribution et la délivrance du sang et de ses composants ainsi que pour l'hémovigilance. Dans le champ de l'hémovigilance, cette réglementation a élargi le champ de compétence des systèmes nationaux aux déclarations des incidents graves de la chaîne transfusionnelle et des effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang. Les directives européennes ont été transposées en droit national entre 2004 et 2007 par voies législatives et réglementaires.

De plus des conseils sont publiés pour l'interprétation des directives et des bonnes pratiques de fabrication (BPF), pour les exigences relatives aux données scientifiques d'un fichier permanent du plasma et des données épidémiologiques sur les infections transmissibles par le sang.

L'Agence Européenne du médicament (EMA)

Au niveau européen, c'est l'Agence Européenne du Médicament (EMA) qui est responsable de l'évaluation scientifique, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments destinés à être utilisés dans l'Union Européenne. Pour l'instant le site de l'EMA se situe à Londres, cependant suite au Brexit, référendum sur l'appartenance du Royaume-Uni à l'Union européenne, qui a eu lieu le 23 juin 2016, le Royaume-Uni sort de l'Union européenne. Un nouveau siège pour l'EMA est en cours de discussion ; la ville de Lille est candidate à cette installation.

En plus des directives européennes, l'EMA a publié une guideline sur les produits dérivés du plasma[42], qui est effective depuis le 1^{er} Février 2012.

On y retrouve toutes les informations nécessaires sur les facteurs de risques, la fabrication, le contrôle qualité à effectuer, les études de stabilité ainsi que sur les agents pathogènes et l'évaluation du risque de la transmission de virus. La guideline est applicable dans les pays membres de l'union européenne mais également aux sang/plasma et MDS importés d'un pays tiers. Par contre, elle ne couvre pas les médicaments préparés à petite échelle pour des patients individuels, suite à une prescription médicale (PTA, produit thérapeutique annexe).

Un autre document très utile est la guideline de l'EMA concernant les requis pour la certification du Plasma Master File (PMF).

Au sein de l'EMA se trouve un comité pour les médicaments utilisés chez l'homme : le CHMP (Committee for Medicinal Product for Human Use). Il joue un rôle important dans l'autorisation des médicaments en Europe, notamment lors des procédures centralisées. De plus, le CHMP et ses groupes de travail contribuent au développement de la réglementation des médicaments. Ils fournissent des conseils scientifiques aux entreprises qui recherchent et développent de nouveaux médicaments. Il prépare des lignes directrices scientifiques et des directives réglementaires pour aider les sociétés pharmaceutiques à préparer des demandes d'autorisations de mise sur le marché de médicaments pour l'Homme. Pour finir il coopère avec des partenaires internationaux pour harmoniser les exigences réglementaires.

La direction européenne de la qualité du médicament (EDQM)

L'EDQM est une direction du Conseil de l'Europe (CoE). Dans son organisation certains départements vont contribuer directement à la qualité et la sécurité du sang, des composants sanguins et des MDS.

Il comprend notamment le département de la pharmacopée européenne (PE). La Pharmacopée Européenne est applicable dans les 38 pays européens. Son rôle est de protéger la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes reconnues relatives à la qualité du médicament et de ses composants. Ces spécifications constituent un gage de qualité pour la fabrication et le contrôle des médicaments. C'est une référence en matière de contrôle de la qualité des

médicaments, les normes officielles publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité lors du développement, de la production et de la commercialisation. De plus, elle facilite la libre circulation de médicaments de qualité au sein de l'Europe et plus (pays tiers).

La convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne par le Conseil de l'Europe et la directive 2001/83/CE rendent obligatoire la pharmacopée européenne. Les pays inclus dans la convention s'engagent à suivre cette pharmacopée européenne et que les normes deviennent officielles et soient applicables. On peut choisir de ne pas appliquer la pharmacopée européenne, cependant il faudra prouver que la technique choisie est équivalente en soumettant une validation de la technique utilisée au regard de la technique décrite à la PE.

Les monographies et textes élaborés par la pharmacopée européenne répondent aux besoins des autorités réglementaires, aux départements chargés du contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants et aux fabricants de médicaments et de leurs composants.

Pour les médicaments dérivés du plasma, il existe de nombreuses monographies (*Annexe 5*), dont les principales :

- Monographie du plasma humain pour fractionnement[43]
- Monographie du plasma humain (mélangé de) traité pour viro-inactivation[44]
- Monographie pour le facteur VIII[45]
- Monographie pour l'albumine[46]
- Monographie pour les immunoglobulines intraveineuse[47]

2.1.3 Au niveau des Etats-Unis

Aux Etats-Unis, c'est la Food and Drug Administration (FDA) qui est responsable de protéger la santé publique en s'assurant de la sécurité, l'efficacité et la sécurité des médicaments à usages humain et vétérinaire, des produits biologiques et des dispositifs médicaux.

Les médicaments sont régis par le « *Code of Federal Regulation* » (CFR), titre 21, chapitre 1, sous-chapitre C (21CFR210). Par contre, aux Etats-Unis les médicaments

dérivés du sang se trouvent dans le sous-chapitre F, c'est-à-dire les *biologics*. C'est une première différence par rapport à l'Europe.

Tout comme l'Europe, la FDA va également publier des guidelines spécifiques pour aider les industriels. Les principales guidelines concernant les biologiques dérivés du plasma sont :

- Guidance for industry - For the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls and Establishment Description Information for Human Plasma-Derived Biological Products, Animal Plasma or Serum-Derived Products.
- Guidance for industry – Changes to an approved application: Biologics Products.
- Guidance for industry - Recommendations for Reducing the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products.

On peut toutefois citer quelques différences :

- Pour commercialiser les MDS aux Etats-Unis, il est obligatoire d'utiliser un plasma Américain lors de la fabrication des MDS. Ce sang peut être « éthique » ou « non éthique »
- Au niveau de la fabrication, il y aura deux processus possibles : d'un côté le plasma issu de sang total ou de l'autre le plasma d'aphérèse.

2.1.4 Au niveau national

De façon générale, tous les pays possèdent une entité ou agence pour garantir la sécurité sanitaire qui est en charge de l'évaluation et du suivi des médicaments. Les agences nationales communiquent entre elles lors de problèmes de santé publique, elles sont aussi sollicitées par d'autres organismes. En Europe, les agences nationales sont indépendantes, elles peuvent effectuer leurs propres évaluations et décisions. Cependant, si une décision est prise par l'agence européenne du médicament, les agences nationales sont tenues de prendre en compte la décision communautaire.

En France, c'est l'ANSM (direction produits : thérapies innovantes, produits issus du corps humain et vaccins) en charge de l'évaluation des dossiers, qui a ce rôle.

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, on respecte les exigences européennes, mais il faut également respecter certaines conditions nationales.

De plus, les MDS préparés à partir de sang ou de ses composants, ont une place particulière en France. Ils doivent respecter des conditions particulières décrites dans les articles du code de la santé publique L1221-3 au L1221-7. On verra qu'il existe une spécificité nationale à l'utilisation du plasma français en France et en Europe.

2.1.5 Autres organisations intervenant sur les MDS

Tout d'abord, on peut citer l'alliance européenne du sang[48] (EBA, European Blood Alliance). C'est une organisation privée active créée en 1998 par les représentants des services nationaux du sang de neuf pays ayant pour objectif de promouvoir la qualité et la sécurité des produits sanguins et son autosuffisance. Aujourd'hui EBA comprend 26 membres de l'UE et 3 membres de l'association européenne de libre-échange (EFTA, European Free Trade Association). Sa mission est de contribuer à la disponibilité, la qualité, la sécurité et la rentabilité de l'approvisionnement en sang et tissus. Il promeut le don volontaire non-rémunéré auprès des établissements publics et des professionnels. Pour finir, il est impliqué dans certains projets financés par l'Europe. Par exemple, EuBIS (EU blood Inspection systems) qui a pour but de développer avec l'aide des autorités compétentes et des fabricants des critères et des normes pour les inspections. De 2008 à 2011 EBA travaille sur le projet DOMAINE (DONor Management IN Europe), pour améliorer les pratiques de gestions des donneurs de sang dans toute l'Europe. L'objectif est de créer un approvisionnement en sang sûr et suffisant. Le projet se finalisa avec la publication d'un manuel de management des donneurs (disponibles en 5 langues).

D'autres organisations vont plutôt intervenir à différents niveaux. Par exemple l'association des « protéines plasmatiques thérapeutiques » (PPTA, Plasma ProteinTherapeutics Association) intervient au niveau de la collecte[49]. Elle est plus internationale car elle représente plus de 500 centres de collectes de plasma humain aux Etats-Unis et en Europe. Elle favorise la disponibilité et l'accès à des protéines plasmatiques sûres et efficaces. Son objectif est de rassembler les experts de l'industrie pour améliorer la qualité, sécurité et efficacité des thérapies plasmatiques.

PPTA regroupe environ produit environ 80% des fabricants de des protéines plasmatiques aux Etats-Unis et 60% en Europe.

Pour finir, on peut présenter l'association internationale du fractionnement du plasma (IPFA, international plasma and fractionation association)[50]. Elle est impliquée dans la collecte de sang humain et de plasma lors de dons volontaires non-rémunérés et le fractionnement du plasma. Elle travaille en partenariat avec des acteurs plus petits, qui ont un intérêt national ou sur un marché précis.

Les réglementations européennes et américaines sont très semblables quant au contenu du dossier et à la fabrication des MDS puisqu'elles suivent toutes deux les recommandations de l'organisation mondiale de la santé et des normes ICH.

Comme on peut le constater, il y a un nombre important de documents contraignants comme le règlement européen, les lois et les directives, mais également des documents non contraignants comme les guidelines ou les recommandations qui viennent soutenir et aider les acteurs de la santé. De plus, de nombreux organismes viennent soutenir les activités liées à la filière du sang et aide à mettre en place les exigences relatives aux MDS.

Avant toute démarche, il est important de savoir à quelle catégorie mon produit appartient, et surtout où je souhaite le commercialiser. En effet, il est obligatoire de se conformer aux exigences du pays dans lequel on souhaite vendre le produit et non aux exigences du pays dans lequel on le fabrique.

2.2 Matière première / Starting matériel

L'origine humaine du plasma en fait une matière première différente et spécifique des autres matières premières couramment utilisées. La sécurité et la qualité du sang est une question importante, elle dépend de la mise en place de trois éléments fondamentaux : la sélection des donneurs, tests des donneurs et des techniques d'inactivation des agents pathogènes.

2.2.1 Maladies transmissibles par le sang

Il existe de nombreux agents pathogènes, transmissibles par le sang, responsables de maladies. Ces maladies peuvent être dues à des virus, des bactéries, des parasites et des agents non-conventionnels (ou prions).

Cependant les agents bactériens et parasitaires, ainsi que les virus intracellulaires ne présentent pas un risque infection pour les produits plasmatiques puisqu'ils sont détruits à la congélation du plasma et lors des étapes de filtration[27]. Cependant il reste encore un nombre important de virus ayant un risque de transmission avéré (Table 3).

En absence d'inactivation virale, les virus pathogènes courants transmissibles par les produits plasmatiques sont le virus de l'immunodéficience acquise (VIH), et les virus de l'hépatite B et C. Ce sont tous des virus enveloppés facilement inactivés (c'est-à-dire ayant une enveloppe lipidique qui les protège).

Virus	Famille	Génome	Enveloppe	Taille (nm)	Risques de transmission théorique		
					Produits cellulaires non viro-inactivés	Plasma pour transfusion non viro-inactivé	Médicaments dérivés du plasma ¹
Epstein-Barr	Herpès	ADN db	E	120-220	+	-	-
Cytomegalo	Herpès	ADN db	E	180-200	+	-	-
Herpès humain 8	Herpès	ADN db	E	120-200	+	-	-
Immunodéficience humaine	Rétro	ARN sb	E	80-100	+	+	(+)
Human T cell Leukemia I & II	Rétro	ARN sb	E	80-100	+	-	-
Simian foamy	Rétro	ARN sb	E	80-100	?	?	(-)
SRAS	Corona	ARN sb	E	60-220	-	?	(-)
Nil occidental	Flavi	ARN sb	E	40-60	+	?	(-)
Hépatite G	Flavi	ARN sb	E	40-60	+	+	(+)
Hépatite C	Flavi	ARN sb	E	40-50	+	+	(+)
Dengue	Flavi	ARN sb	E	40-50	+	?	(-)
TT	Circo	ADN sb	E	30-50	+	+	(+)
Hépatite B	Hépadna	ADN db	E	40-48	+	+	(+)
Hépatite E	Hépe	ARN sb	NE	35-39	+	+	(+)
Hépatite Delta	Delta	ARN sb	E	36	+	+	(+)
Hépatite A	Picorna	ARN sb	NE	27-32	+	+	(+)
Parvovirus B19	Parvo	ADN sb	NE	18-26	+	+	(+)

¹ La mise en place depuis près de 20 ans de traitements industriels de réduction virale a évité les risques de transmission de nombreux virus émergents par les médicaments du sang.
E : enveloppé ; NE : non enveloppé ; + : cas documentés de transmission ; - : absence de transmission ; ? : risques de transmission incertains ou inconnus ; (+) : risques de transmission connus ou vraisemblables en l'absence de procédures de réduction virale ; (-) : transmission virale vraisemblablement évitée grâce aux procédés de réduction virale déjà en place ; sb : simple brin ; db : double brin.

Table 3 : CARACTERISTIQUES ET RISQUES DE TRANSMISSION AVERES DE VIRUS POTENTIELLEMENT PRESENTS DANS LE SANG HUMAIN (EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT D'INACTIVATION VIRALE).

2.2.2 Sélection des donneurs

La toute première étape est le choix de la matière première : le sang. Il est important de savoir et de comprendre d'où proviennent les médicaments et comment est choisie la matière première. Malheureusement, la seule façon possible et légale d'obtenir du sang provient des donneurs de sang. Après le scandale des contaminations, la réglementation est beaucoup plus stricte et prévoit plusieurs étapes pour s'assurer qu'aucune contamination n'est possible. Le premier rempart de sécurité est la sélection des donneurs.

L'OMS recommande des dons volontaires et non rémunérés. Le principe de dons volontaires et non rémunérés est un facteur éthique qui peut contribuer à renforcer les normes de sécurité. Lorsque la rémunération des donneurs est autorisée, certains individus pourraient trouver un enjeu financier qui les inciterait à dissimuler certaines informations médicales et/ou comportementales pertinentes. Une étude a montré que la rémunération du donneur est associée à une prévalence significativement plus élevée d'infections transmissibles lors de la transfusion[51]. Cependant, en 2002 le CHMP a publié une déclaration concernant la sécurité et l'approvisionnement en MDS provenant de donneurs non rémunérés et rémunérés[52]. Il annonce : « *Il n'y a aucune preuve d'études cliniques et de pharmacovigilance selon laquelle la rémunération des donneurs augmente le risque de transmission virale par l'intermédiaire de produits dérivés du plasma, qui ont fait l'objet d'un dépistage approprié lors d'un don et d'une étape d'inactivation / élimination virale validée...* »

Des dépistages et tests supplémentaires peuvent réduire la transmission du donneur au receveur, mais ils ne pourront pas complètement l'éliminer. Les informations fournies par le donneur contribuent donc à une évaluation précise de tous les risques associés à la transfusion de sang ou de composants sanguins et à l'application clinique des dérivés du plasma.

L'application pratique du principe du don volontaire et non rémunéré varie au sein des pays. Dans la législation on retrouvera un « encouragement » ou une « forte recommandation ». De plus, il est courant d'offrir des rafraîchissements, des repas, des petits souvenirs (stylos, badges, tasses ...). De plus, on peut observer que dans

certain pays les frais de déplacement sont remboursés et certains peuvent même prendre congé pour faire un don[53].

En France, cette notion de sélectionner les donneurs est apparue dans la circulaire du 20 juin 1983 (suite à la découverte du lien entre la transfusion et la contamination par le VIH), où elle préconise le dépistage clinique. De plus elle recommande d'exclure les individus considérés « à risque », dû à leur orientation sexuelle, leur consommation de drogue ou leur état de santé. L'application de la circulaire fût délicate, les professionnels de santé craignant d'être accusés de racisme, ou d'homophobie.

Dans le prolongement de la loi 93-5, sort un arrêté le 22 septembre 1993 relatif aux bonnes pratiques de prélèvement. Il précise les conditions d'accueil, de sélection et de prélèvement des donneurs. En France on parle de sang « éthique » car le don repose sur 3 critères fondamentaux, qui sont toujours en vigueur de nos jours :

- l'anonymat : seul l'EFS connaît l'identité du donneur et les informations personnelles le concernant ;
- le bénévolat : contrairement à beaucoup de pays, le don du sang est gratuit en France et ne peut être rémunéré sous quelle que forme que ce soit ;
- le volontariat : le don du sang n'est pas une obligation ou un devoir c'est un acte libre, sans contrainte. Chaque personne est libre de donner ou non son sang.

L'arrêté du 12 janvier 2009 établit une liste de critères assez stricts afin de protéger le donneur et le receveur. Les donneurs doivent avoir entre 18 et 70 ans, respecter un intervalle entre les dons (2 semaines pour un don de plasma et 8 semaines pour les autres types de dons). S'ajoute à ces critères, des caractéristiques cliniques et biologiques du donneur, qui excluent d'office ces personnes.

Plus récemment, les critères de sélection ont évolué, avec l'arrêté du 10 avril 2016. Il offre la possibilité aux hommes ayant ou ayant eu des relations sexuelles entre hommes de donner leur sang, sous certaines conditions (car jusque-là, ils étaient exclus d'office), et la possibilité de donner son sang même en cas de changement récent de partenaire sexuel (s'il n'y a eu qu'un seul partenaire dans les 4 derniers mois).

Les spécificités françaises sont données par les articles L. 1221-3 au L. 1221-7 du CSP, la sélection du donneur se fait après qu'il ait rempli un questionnaire (*Annexe 6*) puis eu un entretien pré-don avec un médecin, celui-ci décidera si la personne remplit les critères pour donner son sang. Le prélèvement ne sera effectué que si le donneur est consentant, par un médecin ou, depuis l'ordonnance du 20 octobre 2016, par des étudiants en médecine ayant validé la deuxième année du deuxième cycle d'étude.

Cette nouvelle organisation et ces critères de sélection stricts pour être donneur sont nécessaires mais ne sont pas suffisants pour assurer la sécurité des receveurs.

2.2.3 Contrôle des dons

Malgré une sélection stricte des donneurs, il existe toujours un risque potentiel que le donneur soit infecté. En Europe, les tests suivent la monographie de la pharmacopée européenne « plasma humain pour fractionnement ». Après le prélèvement, chaque unité de plasma subit des essais pour dépister des marqueurs viraux. On recherche des :

- anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2 (anti-VIH-1 et anti-VIH-2) ;
- anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC),
- antigènes de surface de l'hépatite B (AgHBs).

On effectue également des dosages des alanine-aminotransférases (ALAT).

Chez les sujets à risques, les anticorps antipaludéens sont également recherchés. Tous les marqueurs doivent être négatifs, si l'un d'eux est positif alors l'unité sera détruite.

De plus, il existe un risque potentiel de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt Jacob (vMCJ). La source de cette maladie serait la consommation d'aliments contaminés par le prion responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Des mesures d'exclusion du don du sang d'individu à risque d'infection sont mises en place dans certains pays (dont la France qui est le deuxième pays du nombre de cas de nvMCJ), en excluant les personnes qui sont

allées ou ont résidé au moins 3 mois entre 1980 et 1996 en Grande Bretagne (pic de l'épidémie de l'ESB). De plus, certains pays (dont la France) vont limiter le contenu du plasma pour fractionnement à moins de 10^6 leucocytes par litre.

En France, le plasma sélectionné arrive au LFB où chaque lot est enregistré et les tests virologiques sont renouvelés : en plus de la recherche du VIH, VHC et VHB, on recherche la présence du parvovirus B19 et du virus de l'hépatite A (VHA). Toutes les unités de plasma satisfaisantes sont placées en quarantaine à une température de -30°C pour 90 jours minimum (c'est le délai permettant le retour des informations d'hémovigilance transmises par l'EFS).

De nombreux moyens sont mis en place pour assurer la sécurité virale des MDS (Table 4). Comme déjà vu, cette sécurisation s'articule sur trois niveaux :

- Réduction de la charge virale du sang collecté (sélection des donneurs, dépistage des dons, contrôle des lots de plasma)
- Inactivation et élimination virale
- Application des principes des bonnes pratiques de fabrication

Virus	Etablissement de transfusion		Centre de fractionnement		
	Sélection des donneurs	Dépistage des dons ¹	Contrôle des lots de plasma ²	Etapes d'inactivation virale ³	Elimination virale par nanofiltration ⁴
VIH 1 et 2	+	+	+	+	+
VHB	+	+	+	+	+
VHC	+	+	+	+	+
Parvovirus B9	-	-	+	(+)	+
VHA	-	-	+	(+)	+

¹ Recherche des marqueurs sérologiques (et, de plus en plus fréquemment, de marqueurs génomiques) sur les dons unitaires.

² Recherche des marqueurs sérologiques (anti-VIH 1 et 2, antigène HBs, anti-VHC) et génomiques (VIH 1 et 2, VHB, VHC, parvovirus B19, et VHA) sur des prémélanges (« mini-pools ») de plasma et sur le lot industriel pour fractionnement.

³ Le plus souvent par traitement solvant-détergent (facteurs de la coagulation, immunoglobulines), pasteurisation (albumine) et pH acide (immunoglobulines) ; ces traitements sont particulièrement efficaces contre les virus enveloppés.

⁴ Membranes filtrantes de 35, 20 ou 15 nm.

Table 4 : MESURES DE PREVENTION DES PRINCIPAUX RISQUES VIRAUX ASSOCIES AUX MEDICAMENTS DERIVES DU SANG.

2.3 Particularités des dossiers

2.3.1 Plasma master file (PMF) ou dossier permanent de plasma[54];[55]

C'est la Directive 2003/63/CE qui introduit le concept du plasma master file. Il s'agit d'une compilation de toutes les données scientifiques, sur la qualité et la sécurité du plasma humain destiné à être utilisé dans les médicaments, les dispositifs médicaux

et des produits en essais cliniques. Il couvre toutes les informations sur le plasma : de la collecte jusqu'au mélange. La certification du plasma master file est une procédure qui reste optionnelle pour le fabricant de MDP.

2.3.1.1 Informations générales

Le PMF est à dissocier de l'autorisation de mise sur le marché, la procédure de certification du dossier permanent de plasma est faite en amont de la demande d'AMM. Il fait l'objet d'une évaluation centralisée auprès de l'agence européenne du médicament. Après une évaluation positive du PMF, l'autorité compétente délivre un certificat de conformité à la législation européenne qui sera valable pour toute l'union européenne. Ce PMF doit être mis à jour tous les ans, notamment au regard de l'épidémiologie.

La certification a pour but de faciliter les activités de l'exploitant/titulaire et des autorités compétentes. Elle réduit le nombre de dossiers soumis, puisqu'un PMF est valable pour plusieurs spécialités du fabricant de MDP. A l'inverse, une spécialité peut présenter plusieurs PMF certifiés (*Figure 5*).

De plus, la certification du PMF assure une harmonisation des exigences relatives au plasma dans toute la communauté européenne.

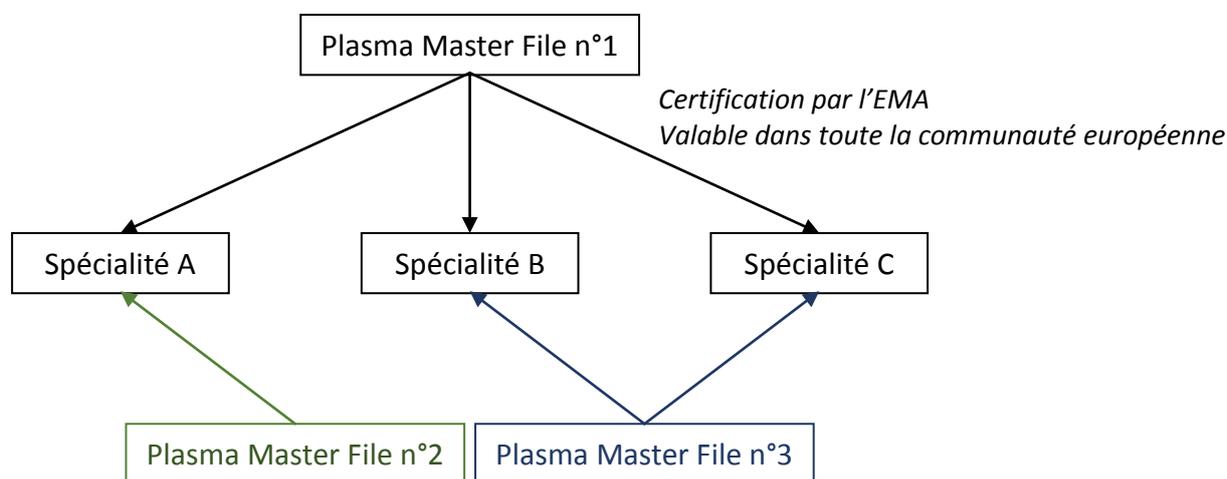


Figure 5 : EXEMPLE D'UTILISATION DE PLASMA MASTER FILE POUR PLUSIEURS SPECIALITES.

Le PMF va lister les produits plasmatiques ainsi que les dérivés qui possèdent une autorisation de mise sur le marché mais aussi les médicaments qui sont en

enregistrement (en attente d'AMM), les dispositifs médicaux ainsi que les « médicaments » en cours d'essais cliniques.

A l'inverse, certains produits ne sont pas couverts par la procédure de certification de PMF : les cryoprécipités ou les intermédiaires de fabrication.

On retrouvera une partie plus générale sur la sécurité des dérivés plasmatiques. On y rassemble des données épidémiologiques sur les infections transmises par le sang, le système de sélection des donneurs et toutes les mesures prises pour réduire le risque de contamination : les dépistages et tests réalisés sur les dons ou sur les pools de plasma (fonction de la sensibilité des tests).

On aura également des informations sur les sites de stockage, une description complète de la supply chain, des relations entre les différents intervenants lors de la collecte, des tests de dépistage, de la transformation et du transport du sang et du plasma.

L'objectif de cette partie est de démontrer la robustesse de l'entreprise, de ses procédures de sécurisation du plasma, de sa collecte à son transport.

2.3.1.2 Origine du plasma

Il faut définir les origines du plasma que l'on utilise. On va y répertorier tous les centres de collectes de sang et de plasma, que ce soit des centres fixes ou mobiles. Pour chaque établissement, on retrouve une description du centre, de la collecte et des opérations réalisées. Les établissements doivent être conformes aux exigences réglementaires, être certifiés suite aux inspections des lieux, on indiquera dans le PMF la date et la décision finale de la dernière inspection.

On y répertorie aussi la liste des établissements qui effectuent les contrôles des dons et des pools plasmatiques. On énumère les critères de sélection et d'exclusion des donneurs, conformément aux directives européennes (2001/83/EC, 2002/98/EC, 2004/33/EC) et à la pharmacopée européenne.

Pour finir on y décrit le système de traçabilité du don de sang ou de plasma jusqu'au produit fini et inversement du produit fini vers les dons.

Il existe une spécificité pour le plasma français. On ne parle pas de PMF mais de dossier plasma, ce dossier n'a pas de reconnaissance au niveau de l'union européenne. Par exemple, les MDS fabriqués par le LFB possèdent presque toujours deux dossiers pour le plasma : un PMF européen pour pouvoir commercialiser le médicament dans toute l'union européenne et un dossier de plasma pour le plasma français qui permet de commercialiser le médicament uniquement en France. Ceci est lié au fait que certains pays de l'union européenne ne souhaitent pas de médicaments provenant de plasma collecté en France en raison du nombre de cas avérés de nvMCJ (la France a été le second pays en nombre de cas).

2.3.1.3 Information technique de la matière première – qualité et sécurité du plasma

Une fois l'origine du plasma définie, une partie du PMF sert à décrire et prouver la qualité et la sécurité du plasma. Le PMF permet de confirmer que le plasma est conforme à la monographie de la Pharmacopée Européenne.

Dans le PMF, on retrouve la description des méthodes utilisées pour tester les dons et les pools de plasma, pour s'assurer que le don n'est pas contaminé, ainsi que la validation des tests.

Une autre partie décrit les caractéristiques techniques des poches et des anticoagulants utilisés lors de la collecte (par exemple : le type et la qualité du plastique, la méthode de stérilisation et sa validation ainsi que les études de stabilité).

Une description des conditions de stockage du plasma et de transport du plasma est fournie dans le PMF. On établit une liste des établissements entrant dans le processus de stockage et de transport du plasma et du sang. Ils doivent respecter la Pharmacopée Européenne. On indique la date de la dernière inspection réalisée.

Pour finir sur le thème de la qualité et de la sécurité du plasma, on va caractériser le pool plasmatique, identifier tous les acteurs intervenant dans la préparation du pool, définir la taille du pool plasmatique, le nombre de donateurs et la quantité de plasma utilisé. On définit s'il s'agit du cryosurnageant ou du plasma entier.

2.3.1.4 *Information technique de la matière première – contrat d'engagement*

Pour terminer sur le contenu du PMF, une dernière partie, tout aussi importante, car elle décrit les contrats existants et les engagements entre les établissements sanguins, les établissements de collectes de sang ou de plasma, les centres de contrôles avec les établissements de fractionnement ou les fabricants de médicaments dérivés du sang.

2.3.1.5 *Certification*

Lorsque la demande de certification du PMF est soumise en même temps qu'une demande centralisée d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché, l'évaluation du PMF aura lieu en même temps.

Pour toutes les autres demandes, la procédure étant centralisée, le dossier va être évalué par des états membres coordinateurs qui vont proposer un rapport d'évaluation du PMF. Ce rapport sera revu par le « Biological Working Party » (BWP de l'EMA) et donnera des recommandations au comité des médicaments à usage humain (CHMP). Celui-ci rend un avis favorable ou non pour que la certification soit délivrée par la Commission Européenne.

En théorie, la procédure dure 90 jours. Il est possible de faire des arrêts d'horloge pour permettre d'élaborer un dossier de réponses suite à la liste de questions ou alors pour permettre d'effectuer une inspection des centres cités dans le dossier. Ces arrêts d'horloge augmentent de plusieurs mois le temps d'évaluation du PMF.

2.3.2 Sécurité virale[56]

On doit apporter la preuve que le produit est sûr et que le processus mis en place élimine bien tous les virus et agents pathogènes.

2.3.2.1 *Introduction*

Avant de rentrer dans le détail du dossier, on peut rappeler que le risque majeur avec les médicaments dérivés du sang est la transmission d'agents infectieux.

Plusieurs types de transmission peuvent être présents. Au niveau des produits sanguins labiles, on trouvera des risques de transmission bactérienne ou de transmission parasitaire. Par contre, pour les médicaments dérivés du sang, le risque majeur est la transmission virale, qui est plus difficile à maîtriser.

La sécurité virale répond à un ensemble d'étapes qui va permettre de réduire la charge virale potentiellement existante. Le risque zéro pour les médicaments dérivés du sang n'existe pas.

La sécurisation du plasma thérapeutique repose sur différentes étapes :

- Le recrutement et la sélection des donneurs :

Information pré-don : auto-exclusion des donneurs potentiels suite aux informations disponibles sur différents supports (contact direct avec le centre, les sites internet, les applications permettant de savoir si l'on peut donner notre sang).

Un questionnaire médical que le donneur potentiel va compléter, il concerne son état de santé, son hygiène de vie, ses antécédents familiaux, les voyages qu'il a effectués.

- L'examen du donneur et la collecte de son plasma :

Un examen médical avec un médecin (ou étudiant en médecine de 2^{ème} année de 2^{ème} cycle) qui va reprendre le questionnaire avec le futur donneur et effectuer un examen médical avec celui-ci : prise de la tension, de la glycémie, s'assurer des réponses et du consentement du donneur. Cet entretien permet aussi de prévenir le donneur de ses obligations une fois le don réalisé, c'est-à-dire si le donneur est fiévreux, malade ... il doit prévenir le centre de collecte.

- Les tests de dépistages biologiques sur le plasma collecté :

Même si le donneur a répondu à tous les critères de sélection, son sang est analysé, pour s'assurer de l'absence de virus ou d'agents transmissibles. Dans certains cas il y aura une exclusion du sang du donneur. Si lors de l'analyse on détecte un problème avec le sang du donneur (pathologie, virus...), le donneur sera alors informé de son état de santé.

- Le délai de stockage avant mise en fabrication (quarantaine) :
On fera une libération du plasma qu'après une nouvelle vérification du prélèvement au moins 120 jours après le don. Ce délai permet de couvrir la période de séroconversion de certains virus. De plus si un donneur déclare un symptôme dans les jours qui suivent le don, on peut exclure son don.
- Les tests sur les pools de plasma, matière première avant fabrication (PCR).
- Les procédés de réduction de la charge infectieuse, ce sont des étapes d'élimination virale et d'inactivation virale, c'est-à-dire que l'on va dénaturer le virus pour le rendre inoffensif, inactif. (détaillé ci-après)
- La pharmacovigilance sur les conditions d'utilisation et les effets néfastes après délivrance au patient (détaillée ultérieurement)

2.3.2.2 Méthodes d'inactivation/élimination virale

Plusieurs techniques sont applicables lors de la fabrication. En général, une seule technique n'est pas suffisante pour assurer l'élimination ou l'inactivation virale de tous les virus.

Pour l'inactivation virale, il y a plusieurs techniques réalisables au cours de la fabrication (*Table 5*) :

- Par chauffage : chaleur sèche, chaleur en présence de n-heptane, sous tension de vapeur ;
- Par agents chimiques : solvant-détergent, traitement par la pepsine à pH4 ou par la trypsine à pH neutre.

Cependant pour le produit fini, seule l'inactivation par la chaleur pourra être utilisée : chaleur sèche, pasteurisation.

Paramètres	Température	Durée	Efficacité	Application
Traitement pepsique à pH 4	30-37°C	> 20 h	Virus enveloppés et certains virus nus	IG IV
Traitement solvant-détergent	25°C	≥ 7 h	Virus enveloppés	Facteurs de coagulation IG IV ou IM
Pasteurisation	60°C	≈ 10 h	Virus enveloppés et certains virus nus	Albumine Antithrombine
Chauffage à sec	80°C	≈ 72 h	Virus enveloppés et virus non enveloppés	Facteurs de coagulation

Table 5 : RESUME DES PRINCIPALES METHODES D'INACTIVATION VIRALE ET SES CARACTERISTIQUES.

Pour l'élimination virale, on utilise la nanofiltration. Elle est réalisée sur des membranes avec des pores ayant un diamètre compris entre 15nm, 20 nm et 35nm. C'est une technique de séparation physique des agents infectieux et des protéines plasmatiques.

Pour finir, on peut procéder à des étapes de purification, qui vont contribuer à l'inactivation et/ou à l'élimination virale.

Chaque méthode présente des avantages et inconvénients. Le choix des techniques utilisées dépendra des produits souhaités, des virus ciblés (enveloppés ou non). De plus, selon le produit fabriqué, la pharmacopée nous donne des lignes directives à suivre (par exemple, pour la production d'albumine, la pasteurisation est obligatoire).

2.3.2.3 Validation virale[37]

Une fois les méthodes d'inactivation ou d'élimination choisie, on doit faire une validation virale des procédés de fabrication des médicaments dérivés du sang. Cette validation est réalisée à petite échelle par des laboratoires spécialisés. Les rapports de validation rédigés sont intégrés dans la partie 3.2.A.2 des dossiers d'AMM (partie spécifique aux médicaments biologiques).

L'objectif est d'évaluer la capacité d'une étape à éliminer ou inactiver des virus connus lors du procédé de fabrication, mais aussi de démontrer que le procédé de fabrication permet d'inactiver ou d'éliminer des virus inconnus.

La validation commence par le choix du virus que l'on cible, puis on choisira le modèle viral. Pour être un virus modèle, il faut respecter certaines caractéristiques :

- Ressembler aux virus potentiels : le même génome, enveloppé ou non, ...
- Présenter des caractéristiques variées,
- Pouvoir être cultivé à titre élevé : certains virus se multiplient mal en culture, n'atteignent pas le titre nécessaire pour être utilisés lors de la validation
- Etre titrable en infectiosité par une méthode sensible et reproductible.

L'importance est d'utiliser le virus le plus pertinent (*Table 6*).

Une fois le virus modèle choisi, on va reproduire le procédé d'élimination/inactivation à plus petite échelle. On doit donc valider la réduction de l'échelle.

On peut dire qu'un procédé est « efficace », lorsque :

- L'on observe une réduction virale supérieure ou égale à 4 log et ça de manière reproductible ;
- Il inactive les virus rapidement, avant la fin de la durée de l'étape ;

Aucune fraction résistante n'apparaît au cours du procédé.

Lors de la fabrication des médicaments dérivés du sang, afin d'avoir une sécurité suffisante face au risque viral, le procédé doit comporter au moins deux étapes d'inactivation/élimination virale « efficaces ». Il ne faut pas utiliser deux étapes ayant le même mode d'action, elles doivent se compléter en termes d'efficacité pour couvrir le plus de virus. Et pour finir, une des deux étapes doit être efficace sur les virus nus, généralement les plus résistants. Bien évidemment si deux étapes ne sont pas suffisantes, il faut ajouter une étape supplémentaire. Au LFB certains médicaments disposent de trois étapes spécifiques pour inactiver/éliminer les virus.

Virus	Famille	Génome	Enveloppe	Modèle de
Virus de l'immunodéficience humaine	Rétroviridae	ARN	Oui	VIH, HTLV
Virus de la fièvre jaune	Flaviviridae	ARN	Oui	VHC, virus du Nil
Virus Sindbis	Togaviridae	ARN	Oui	VHC
Virus de la diarrhée virale des bovidés	Togaviridae	ARN	Oui	VHC, virus du Nil
Virus de la stomatite vésiculeuse	Rhabdoviridae	ARN	Oui	VHC
Virus de la pseudorage porcine	Herpèsviridae	ADN	Oui	Herpès Virus
Virus de l'hépatite A	Picornaviridae	ARN	Non	VHA
Virus de l'encéphalomyocardite	Picornaviridae	ARN	Non	VHA
Virus de Theiler	Picornaviridae	ARN	Non	VHA
Virus de Poliomyélite	Picornaviridae	ARN	Non	VHA
SV 40	Papovaviridae	ADN	Non	Virus résistant
Parvovirus animaux : Bovin, Canin, Murin, Porcin	Parvoviridae	ADN	Non	Parvovirus B19

Table 6 : VIRUS UTILISES DANS LES ETUDES DE VALIDATION DES TECHNIQUES D'INACTIVATION ET D'ELIMINATION VIRALES DES PROCEDES DE FABRICATION.

[VIH : Virus de l'immunodéficience humaine - HTLV : virus de la leucémie à lymphocytes T humains – VHC : virus de l'hépatite C – VHA : Virus de l'hépatite A].

2.3.2.4 Minimisation des risques EST : ATNC / Prions

Pour les MDS, une autre spécificité du dossier est de mettre en place des actions pour minimiser le risque de transmission d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou de prions responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) par les MDS.

Le risque peut avoir plusieurs origines :

- Humaine : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJK), le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD)
- Animale : encéphalopathie spongiforme bovine (BSE), tremblante du mouton (Scrapie)

Afin de limiter le risque, lorsqu'on utilise des matières premières d'origine animale, on va limiter leur utilisation et faire des analyses de risque.

Pour le plasma, on réalise une :

- sélection des donneurs ;
- déleucocytation du plasma dont l'intérêt est discuté, qui permet l'élimination des leucocytes servant de réservoir viral (tel que le VIH) ou bactérien (certains staphylocoques)

Il faut identifier les étapes de fabrication capables d'éliminer/inactiver les ATNC comme la nanofiltration à 15 ou 20 nm et certaines étapes de filtration en profondeur. De plus, le système de pharmacovigilance et d'hémovigilance permettent d'assurer encore un peu plus la minimisation du risque.

Dans le dossier d'AMM, section 3.2.A.2, la validation virale et la validation ATNC seront présentées dans le module 3. On y trouvera :

- la liste des étapes spécifiques validées pour l'inactivation/élimination virale et ATNC
- la liste des étapes non spécifiques validées mais pouvant contribuer à l'inactivation/élimination virale et ATNC (par exemple : filtration, séparation filtre presse)
- les rapports d'étude d'inactivation et d'élimination virale et ATNC du procédé de production avec :
 - o Processus de réduction d'échelle
 - o Rapport des études de validation

2.3.2.5 Risk assessment[42]

Les fabricants sont dans l'obligation d'évaluer le risque résiduel de transmission de virus par les médicaments dérivés du plasma. Les informations recueillies seront présentées dans les informations du produit, c'est-à-dire dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la notice, dans un paragraphe sur la mise en garde des agents transmissibles[57]. Une Guideline permet de savoir quelles sont les informations à mettre dans les informations du produit.

Ce risk assessment doit être effectué pour toute nouvelle autorisation de mise sur le marché pour les virus suivants:

- Virus de l'immunodéficience humaine
- Virus de l'hépatite B
- Virus de l'hépatite C
- Parvovirus B19
- Virus de l'hépatite A

Il existe une exception pour l'albumine, une évaluation des risques ne sera pas prévue pour de nouvelles autorisations de mise sur le marché lorsque l'albumine est fabriquée conformément à la pharmacopée européenne. On retrouvera une déclaration générale sur la sécurité virale dans le RCP.

Il s'agit d'estimer le risque résiduel de contamination d'une unité fabriquée (par exemple d'un flacon). Plusieurs informations entrent en compte pour estimer ce risque, par exemple l'épidémiologie dans la population des donneurs, la sensibilité des tests réalisés, la taille du pool plasma... Le PMF va nous fournir les informations concernant les donneurs, les critères d'inclusions et d'exclusion utilisés.

Ensuite on détermine la capacité d'inactivation ou de suppression des virus lors des procédés de fabrication. Pour cette estimation, on utilise les données obtenues dans la validation virale, cependant on ne va pas se limiter aux données quantitatives, on va prendre en compte les données qualitatives (par exemple la pertinence des virus utilisés, la fiabilité de la réduction d'échelle).

Pour les virus émergents, il y a deux possibilités, soit les études peuvent être réalisées sur ce virus, soit les études ne peuvent pas être réalisées au laboratoire. Dans ce cas, pour ce virus émergent il faudra réaliser des études expérimentales et choisir un virus modèle.

Puis l'étape suivante est d'estimer les particules virales restantes dans le produit fini. Il est difficile de mettre une limite, tout dépend du produit, des procédés...

La dernière étape du « risk assessment » correspond aux études cliniques et à la surveillance mise en place. Cependant le nombre de patients étudiés reste souvent trop faible, ne permettant pas de détecter une infection. L'absence de transmission

ne prouve pas totalement la sécurité du produit. On peut aussi expliquer que la transmission aura tendance à être liée à un lot donné, et lors des études il y a un nombre limité de lots utilisés. Un autre point critique est l'épidémiologie. En effet, lors de nos estimations, on prend en compte l'épidémiologie, il se peut que celle-ci augmente (ou diminue) selon les périodes. Il faut alors prendre en considération cette nouvelle donnée pour faire une nouvelle estimation de l'efficacité de nos procédés. Le risk assessment doit également être revu lors de certaines modifications comme une augmentation de la taille de lot ou un changement de kit de détection pour un virus donné.

2.3.3 Comparabilité[58]

La comparabilité est définie par le guideline ICHQ5E. La comparabilité doit permettre de s'assurer qu'une modification de procédé / contrôle/conservation est sans impact sur la qualité, sécurité, efficacité du médicament biologique.

Lors d'une modification on va effectuer une analyse de risque, définir les paramètres critiques à chaque niveau (aux différents stades). Par exemple, si on remplace une machine, on s'assure que le changement de machine n'a aucun impact sur la production, le produit intermédiaire ou le produit final.

Si la conclusion de l'étude est négative, et donc que les produits ne sont pas comparables, il faudra évaluer si des études non cliniques ou cliniques sont nécessaires sur le « nouveau » produit obtenu. Le laboratoire peut choisir de ne pas faire la modification souhaitée.

2.3.4 Validation

Il n'y a pas de particularité par rapport à un médicament classique. Cependant on aura certains tests biologiques supplémentaires. La validation se réalise sur des lots industriels.

Une évaluation de la comparabilité pour les produits biologiques, tels que les médicaments dérivés du sang, est réalisée avant et après des modifications

apportées dans le processus de fabrication du médicament par exemple une augmentation de taille de lot ; une nouvelle voie de production.

L'objectif de ces études est d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. On ne cherche pas à démontrer que le nouveau procédé est identique et qu'il n'y a aucun impact sur le produit, mais on recherche les éventuelles différences et on s'assure que les caractéristiques du produit avant et après modification sont comparables. En général ces études de comparabilité se font par des tests analytiques et biologiques.

Etude de la qualité : il faut déterminer les caractéristiques du produit. On définit le produit par des données analytiques pertinentes. On réalise ces tests analytiques, biologiques sur le nouveau produit obtenu afin de les comparer. Un produit peut être caractérisé par ses propriétés physico-chimiques, son activité biologique, ses propriétés immunochimiques ainsi que par la présence d'impuretés ou de contaminants. On va aussi vérifier sa stabilité.

Etude du procédé de fabrication afin de déterminer l'impact réel des modifications réalisées, on compare les procédés de fabrication. L'impact sera plus ou moins important selon le type de procédé utilisé, si l'étape est critique ou non.

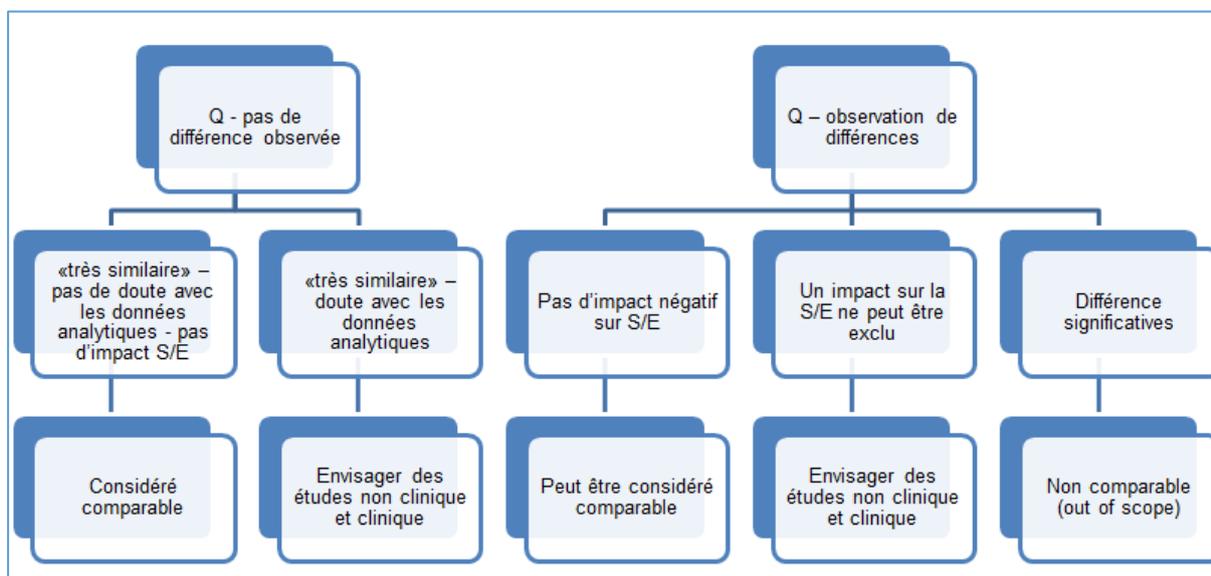


Figure 6 : SCHEMA DU BILAN DES ETUDES REALISEES POUR PRENDRE UNE DECISION SUR LA COMPARABILITE OU NON. [Q : QUALITE – S : SECURITE - E : EFFICACITE]

Etudes non cliniques et cliniques peuvent être envisagées. Si des différences dans les caractéristiques du médicament sont mises en évidence, il faudra démontrer que ces différences n'ont pas d'impact sur l'efficacité, et la sécurité du médicament. Selon les résultats obtenus, on décide de la comparabilité (*Figure 6*).

2.3.5 Batch release

Défini dans l'article 114 de la directive 2001/83/CE, un état membre peut exiger, dans l'intérêt de la santé publique, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament dérivé du sang ou du plasma soumette au contrôle des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du médicament avant sa mise en circulation. Le contrôle est réalisé par un laboratoire officiel ou désigné par un Etat membre. Si un autre Etat membre a fait la demande et a déclaré conforme aux spécifications approuvées les analyses, alors un deuxième contrôle sera impossible.

L'objectif est de vérifier la conformité d'un lot de médicaments immunologiques ou dérivés du sang, aux spécifications de la monographie européenne correspondante et au dossier d'AMM.

Le titulaire doit transmettre des échantillons de lot ainsi que les protocoles de contrôle et d'information du lot au laboratoire officiel de contrôle de l'UE (OMCL, official medicines control laboratories).

L'OMCL évalue la criticité du procédé de production et les protocoles de contrôle, puis il effectue le contrôle sur des pools de plasma utilisé dans la fabrication du lot, ainsi que sur le produit fini. Une réponse sera faite dans les 60 jours. Le titulaire pourra envoyer une copie du certificat de batch release et de l'information marketing à l'Etat membre.

On conclura à la délivrance d'un certificat de batch release, il sera reconnu par les autres Etats membres. Ou alors les Etats membres et le titulaire seront informés que le lot est non conforme.

Pour les médicaments dérivés du sang, la libération sera effectuée pour tous les lots. En France, c'est l'ANSM qui assure ces opérations de batch release.

2.4 Exemples et applications

2.4.1 Exemples de variations

Au LFB de nombreuses variations pharmaceutiques sont réalisées chaque année ; certaines sont obligatoires au regard de la réglementation comme la mise à jour du PMF ou la mise en conformité au regard d'un nouveau texte (guideline sur les excipients). D'autres variations ont pour but d'améliorer la mise à disposition des MDS comme par exemple une augmentation de taille de lot. Les variations sont pour la plupart de type II (c'est-à-dire qu'elles sont majeurs) et sont définies dans le règlement européen du mois de mai 2013.

2.4.2 Identification d'une nouvelle source virale

Lors d'une nouvelle source virale, l'un des enjeux sera de s'assurer que le nouveau virus ne sera pas transmis par un médicament dérivé du sang et qu'il sera bien éliminé ou inactivé lors du processus de fabrication.

Par exemple, au premier février 2016, l'OMS déclare l'épidémie du virus Zika comme une urgence sanitaire internationale. Les différentes agences vont se réunir pour évaluer la situation et le risque de transmission possible.

En Europe, le BWP publie un rapport le 21 septembre 2016[59] sur la sécurité virale des médicaments dérivés du sang et des urines par rapport au virus Zika. Les conclusions du rapport n'émettent pas de précaution particulière ou nouvelle. En effet, le processus actuel de sécurisation des MDS, de la sélection du donneur à l'élimination ou l'inactivation virale, permet d'éliminer le risque de transmission du virus Zika, ce virus étant couvert par les modèles utilisés dans les études de validation virale.

La réglementation continue d'évoluer au fil des actualités et des découvertes dans le domaine. Récemment, la France était encore le seul pays à faire un rappel de lots pour toutes les suspicions de maladie de Creutzfeldt Jakob (maladie sporadique). Ces rappels ne concernaient que les produits du LFB et n'étaient pas pertinent d'un point de vue du risque pour la santé publique. Depuis 2016, le rappel de lot se fait uniquement en cas de donneurs ayant contractés le nouveau variant de Creutzfeldt Jakob.

3. Systèmes de vigilance

L'évolution des médicaments a permis une meilleure prise en charge des patients et des maladies. Cependant, malgré cette évolution, on constate toujours des réactions indésirables, souvent évitables mais, responsables de maladies, d'incapacité ou même de décès. Le danger peut venir, du produit lui-même, d'une sensibilité particulière et imprévisible du patient à certains médicaments, des interactions indésirables entre plusieurs produits prescrits en même temps[60]. Afin d'éviter ces réactions et d'améliorer la santé publique, des mécanismes d'évaluation et de surveillance sont mis en place à travers la pharmacovigilance. Une autre particularité des médicaments dérivés du sang et des produits sanguins labiles est la mise en place d'un système d'hémovigilance, en plus de la pharmacovigilance.

La vigilance repose sur trois piliers : la déclaration, la participation des acteurs et la traçabilité.

3.1 Pharmacovigilance

3.1.1 Définition

La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié au médicament[61].

Elle repose sur le signalement des effets indésirables susceptibles d'être dûs aux médicaments ou produits. Les effets indésirables sont des réactions nocives et non voulues liées au médicament lors de son utilisation conforme et non conforme à son autorisation de mise sur le marché, c'est-à-dire qu'on inclut le mésusage, le surdosage, les expositions professionnelles et les erreurs médicamenteuses.

Le but de la pharmacovigilance est de réduire le nombre d'effets indésirables liés à la prise du médicament. Elle repose sur[62] :

- Le recueil des effets indésirables basé sur la notification spontanée par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels ;
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations ;

- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques ;
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies ;
- La prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public ;
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament ;
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

3.1.2 Acteurs de la pharmacovigilance

Organisation mondiale de la santé

Le programme de pharmacovigilance de l'OMS a été mis en place en 1968, avec 10 pays, pour mettre en commun les données existantes sur les réactions indésirables aux médicaments. Actuellement, plus de 80 pays participent au programme de l'OMS qui est aidée par le centre collaborateur d'Uppsala.

Agence européenne du médicament

En Europe, la pharmacovigilance est encadrée par la directive européenne 2010/84/UE[63] et le règlement 1235/2010[64]. Elle vise à rationaliser les décisions de l'Union Européenne sur les questions de sécurité des médicaments, garantir l'application des mesures à tous les médicaments de l'Union Européenne. Elle publie les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV).

La directive 2012/26/CE du parlement européen et du conseil modifie la directive 2001/83/CE en ce qui concerne la pharmacovigilance. Elle vient renforcer l'organisation de la pharmacovigilance en mettant en place au sein de l'agence européenne du médicament un comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Le PRAC évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques. Il se réunit une fois par mois pour traiter des questions concernant les signaux de

pharmacovigilance, les rapports périodiques de l'évaluation bénéfice/risque soumis pour les laboratoires (PBRER), les plans de gestion des risques (PGR), les procédures d'arbitrage et les études de sécurité après autorisation de mise sur le marché. Le PRAC émet des recommandations qui sont examinées par le CHMP lorsque les médicaments ont une AMM centralisée ou lors d'un arbitrage européen. Lorsque l'AMM est nationale, c'est le groupe de coordination de reconnaissance mutuelle et décentralisée pour les médicaments à usage humain (CMDh) qui examinera les recommandations du PRAC.

La nouvelle directive met en place des procédures d'arbitrage qui permettent de réévaluer le rapport bénéfice/risque du médicament. Au niveau du PRAC, trois procédures sont possibles, l'article 117 (procédure d'urgence) peut être déclenché par un état membre ou par la CE lorsqu'il envisage de suspendre, retirer ou refuser un renouvellement, lorsqu'il envisage d'interdire la délivrance, si le titulaire de l'AMM a interrompu la mise sur le marché du médicament pour des raisons de pharmacovigilance, ou s'il souhaite ajouter une nouvelle contre-indication, réduire le dosage recommandé ou restreindre les indications.

La procédure d'intérêt de l'union, défini dans l'article 31, peut être déclenchée par un état membre, la CE ou le laboratoire, en dehors d'une situation d'urgence. Il s'applique lorsque les critères de l'article 117 sont exclus.

Pour finir, l'article 20, qui ne concerne que les médicaments enregistrés en procédure centralisée peut être déclenché que par la CE.

Tout comme pour l'OMS, les pays européens possèdent une base de données européennes de pharmacovigilance : EudraVigilance.

Agences nationales : exemple de l'ANSM (France)

En France, l'organisation de la pharmacovigilance s'effectue sur trois niveaux[65] (*Figure 7*):

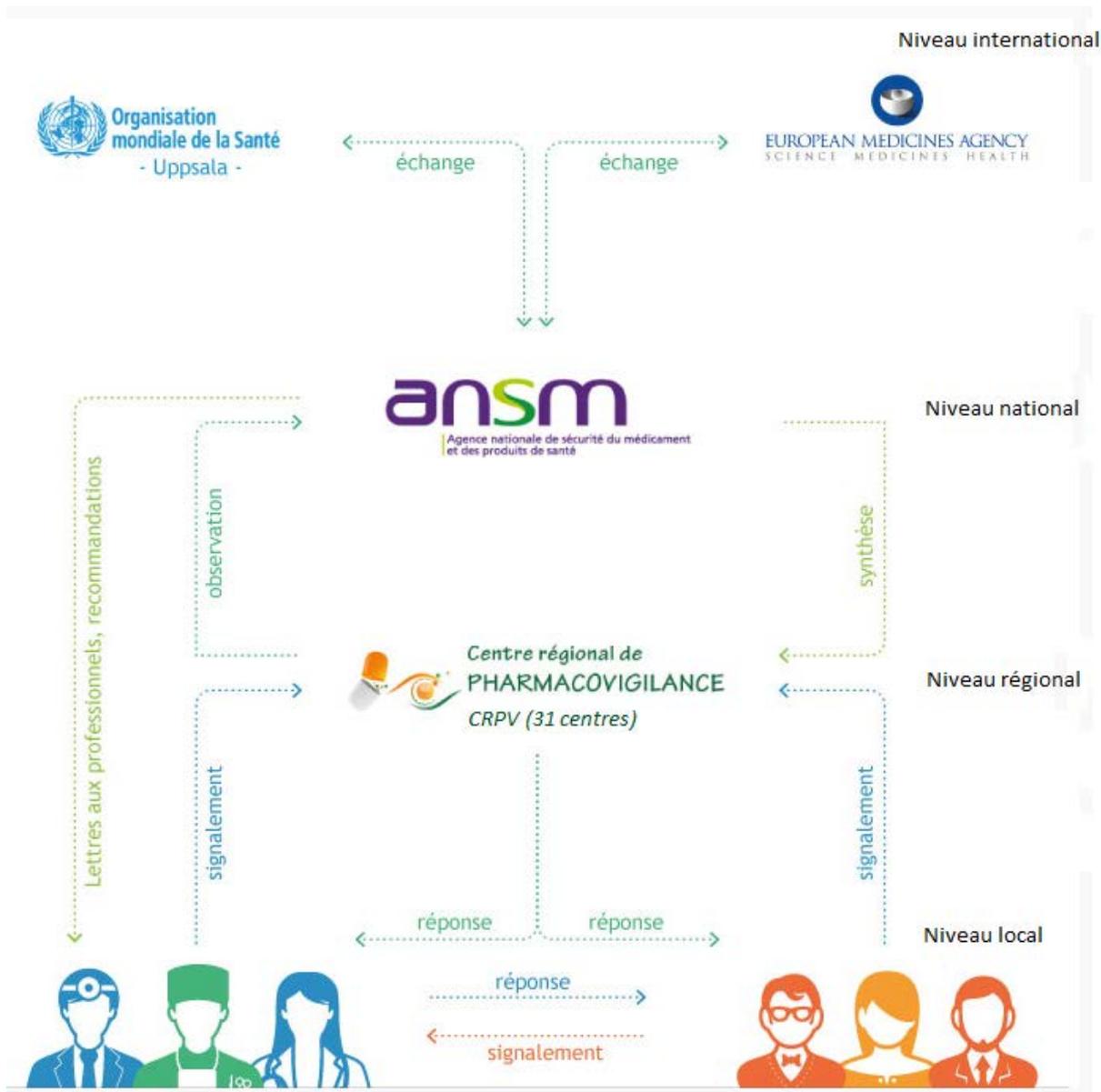


Figure 7 : ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE EN France[66].

- Au niveau national, c'est l'ANSM qui assure l'application et le respect de la pharmacovigilance. L'ANSM entretient de nombreux échanges avec l'OMS, l'EMA mais également avec les autres autorités nationales de pharmacovigilance.

- Au niveau régional, il y a 31 centres régionaux de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments (CRPV). Les centres favorisent les échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients. Les CRPV sont chargés de recueillir les déclarations d'effets indésirables des professionnels de santé, des

patients ou des associations patients et de les renseigner. Par ailleurs les CRPV évaluent la pertinence des déclarations et réalisent les études d'imputabilité.

- Pour finir au niveau local, on retrouve plusieurs acteurs : les professionnels de santé, les patients et les associations de patients et pour finir les entreprises du médicament.

Entreprises du médicament

Les entreprises ont l'obligation d'avoir une structure de pharmacovigilance et de déclarer les effets indésirables graves qui leur sont signalés, par les professionnels de santé, les patients ou tout autre moyen, aux autorités compétentes. Attention changement de la réglementation en cours avec obligation de tout déclarer même les effets indésirables non graves.

Pour chaque médicament le laboratoire doit fournir un rapport périodique de l'évaluation du rapport bénéfice/risque (PBRER, anciennement appelé PSUR). Les PBRER sont soumis à une période définie par le CHMP ou CMDh après consultation du PRAC (les dates sont publiées sur le site de l'EMA). L'évaluation du PBRER est faite par les états membres puis discutée au PRAC.

Depuis 2005, suite à la nouvelle réglementation, les laboratoires ont également l'obligation d'inclure un plan de gestion des risques (PGR) pour les nouveaux médicaments[67]. Ces rapports permettent de définir le profil de sécurité d'un médicament et de documenter les mesures prises pour prévenir, minimiser le risque ainsi que les méthodes utilisées pour évaluer l'impact de cette minimisation.

Professionnels de santé

Les professionnels de santé ont également l'obligation d'effectuer un signalement lorsqu'ils constatent un effet indésirable grave susceptible d'être lié à la prise d'un médicament, qu'ils soient prescripteurs ou non du médicament.

En France, on peut citer les médecins, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens.

Les patients

Les patients sont directement impliqués dans le signalement d'un effet indésirable. Ils sont invités à signaler tout effet indésirable au professionnel de santé qui le suit, aux agences régionale ou nationale.

Par exemple, en France, les entreprises pharmaceutiques ont l'obligation d'inscrire dans la notice du médicament, une phrase concernant la déclaration des effets secondaires « *Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. »*

Depuis le 13 mars 2017, les professionnels de santé ou les usagers peuvent signaler aux autorités sanitaires tout événement indésirable (effets indésirables, incidents ou risques d'incidents liés aux produits de santé) grâce au site mis en place par le ministère de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr.

Par conséquent, une décision sanitaire suite à un problème de pharmacovigilance nécessite une coordination entre le PRAC, CHMP, CMDh, CE, agences nationales des états membres et les laboratoires pharmaceutiques.

3.2 Hémovigilance

3.2.1 Définition

La notion d'hémovigilance est née en France et est obligatoire avec le décret 94-68 du 24 janvier 1994[68], l'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance, d'évaluation et de prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles (PSL).

L'hémovigilance est « *l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les*

receveurs de produits sanguins labiles. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs » (Article L1221-13 du CSP).

Elle apparaît en Europe, à la suite des contaminations virales. La directive 2002/98/CE du parlement européen et du conseil définit l'hémovigilance comme : « *ensemble des procédures de surveillance organisées relatives aux incidents et réactions indésirables, graves ou imprévus survenant chez les donneurs ou les receveurs, ainsi qu'au suivi épidémiologique des donneurs* ».

3.2.2 Acteurs de l'hémovigilance

Les procédures de surveillance de la chaîne de transfusion sanguine, du don au traitement du sang et de ses composants sanguins jusqu'au suivi du patient ne sont pas harmonisées comme peut l'être la pharmacovigilance.

Organisation mondiale de la santé

L'organisation mondiale de la santé ne coordonne pas les signaux liés à l'hémovigilance. Cependant, elle publie un guide « pour la mise en place d'un système national d'hémovigilance »[69]. Ce programme a été conçu pour soutenir les états membres de l'OMS à mettre au point une stratégie de sécurité transfusionnelle et de les promouvoir aux niveaux mondial, régional, et national.

Cependant il existe un réseau international d'hémovigilance (IHN), formé en 2009 à partir du réseau européen d'hémovigilance (EHN, European Haemovigilance Network). Il permet le partage des meilleures pratiques et une analyse comparative des données. L'objectif est de développer et maintenir une structure articulaire pour assurer la sécurité du don jusqu'au patient.

Leur analyse se fait grâce à une base de données internationales sur l'hémovigilance : ISTARE (surveillance internationale des réactions et manifestations

associées à la transfusion)[70]. Elle rassemble des données agrégées provenant des systèmes d'hémovigilance participants et des membres du réseau international d'hémovigilance (IHN). Les données fournies sont entrées de manière anonyme et confidentielle. Les pays ne sont pas identifiés par leur nom mais par un code qui est uniquement connu du pays. ISTARE va pouvoir comparer les données internationales.

En Europe

Depuis 1994, chaque pays de l'union européenne a construit son propre système d'hémovigilance. En 1998, cinq pays ont été à l'initiative de créer un réseau européen d'hémovigilance (EHN) : Belgique, France, Luxembourg, Pays-Bas et Portugal. Aujourd'hui, le réseau est étendu à toute la communauté européenne. Puis à l'international, en devenant l'IHN.

Les objectifs de l'EHN étaient de favoriser l'échange d'informations valides entre ses membres, d'augmenter la rapidité de l'alerte et la mise en garde précoce de ses membres, d'encourager des activités communes, d'entreprendre des activités éducationnelles en matière d'hémovigilance. L'EHN a déjà mis en place un système d'alerte rapide et de mise en garde précoce, initié des procédures européennes de standardisation.

Aujourd'hui, il n'existe pas d'agence européenne pour coordonner l'hémovigilance.

Niveau national

Les réseaux nationaux sont très hétérogènes en matière d'hémovigilance, plus le système transfusionnel est évolué dans un pays, plus l'hémovigilance est présente, structurée et opérationnelle dans celui-ci.

En France le système d'hémovigilance est en place depuis 1994. Il est de nouveau organisé en trois niveaux : national, régional et local[65].

D'un point de vu national, c'est l'ANSM qui assure la mise en œuvre de l'hémovigilance. Elle définit les orientations, anime et coordonne les actions des différents intervenants; elle prend, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité transfusionnelle ou saisit les autorités compétentes.

Elle reçoit toutes les déclarations d'effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles, chez un donneur de sang ainsi que lors d'un accident grave de la chaîne transfusionnelle, information post-don, toutes les informations recueillies lors des différentes étapes de la chaîne de transfusion susceptibles de compromettre la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles.

On retrouve également au niveau national, l'institut de veille sanitaire[71]. Il coordonne la surveillance épidémiologique des donneurs de sang avec l'aide de l'EFS et du CTSA, le centre national de référence (CNR) du VIH et des virus de l'hépatite B et C en transfusion sanguine de l'Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS).

Niveau régional

Au sein des agences régionales de santé (ARS), on retrouve les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH). Ils sont chargés d'assurer le suivi des dispositions de l'hémovigilance, des décisions de l'ANSM ainsi que des actions entreprises par les comités ou commissions des établissements de santé chargés de l'hémovigilance et de la sécurité transfusionnelle.

Niveau local

Trois acteurs vont être chargés d'assurer la déclaration de tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles, d'un effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang, d'un incident grave :

- Les correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de transfusion sanguine (EFS et CTSA). De plus, ils déclareront les accidents graves de la chaîne transfusionnelle et informations post-don.
- Les correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de santé.
- Les professionnels de santé. Ils déclareront également les informations post-don au correspondant d'hémovigilance concerné.

3.3 Traçabilité

Le troisième pilier de la vigilance est la traçabilité, c'est-à-dire l'ensemble des mesures prises pour retrouver facilement l'historique du médicament.

3.3.1 Définition

La directive 2005/61/CE définit la traçabilité comme « la capacité de 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 ».

En raison des risques liés aux problèmes de sécurité virale, les médicaments dérivés du sang font l'objet d'une surveillance particulière. 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.

Elle est liée au principe d'hémovigilance, c'est une extension du champ de l'hémovigilance vers la gestion des risques du donneur au receveur[72].

3.3.2 Cadre réglementaire en Europe

La traçabilité doit être maintenue comme décrit dans les directives 2002/98/CE, 2005/61/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves et l'annexe 14 des bonnes pratiques de fabrication des médicaments humains et vétérinaires.

Les Etats Membres doivent mettre en place les mesures nécessaires pour assurer le suivi du sang et des composants sanguins lors de la collecte, des tests, de la fabrication, du stockage, de la libération et de la distribution, du donneur jusqu'au produit et au patient. Ils doivent également veiller que les établissements de transfusion sanguine mettent en place un système d'identification pour chaque don de sang et de chaque unité de sang collectée ou des composants sanguins préparés permettant une traçabilité complète du donneur au destinataire. Ce système doit identifier chaque don sans lacune ou équivoque. Lorsque le sang ou ses

composants vient d'un pays tiers, les Etats Membres s'assurent qu'ils possèdent un système de traçabilité équivalent.

Les responsabilités en matière de traçabilité doivent être définies entre les établissements sanguins, les usines de fractionnement, le fabricant du produit fini et tous les établissements secondaires

Les établissements de transfusion devraient informer le fabricant de tout événement pouvant affecter la qualité ou la sécurité du produit.

Les données nécessaires à la traçabilité complète doivent être conservées pendant au moins 30 ans par les établissements de transfusion sanguine, les dépôts de sang hospitalier ou les établissements impliqués dans le processus (*Annexe 7*).

3.3.3 Notifications des réactions ou incidents indésirables graves

Il existe deux types de notifications, d'un côté les réactions indésirables graves. Ce sont des réactions qui entraînent la mort, ou qui mettent la vie en danger, nécessitent une hospitalisation hospitalière ou un prolongement de l'hospitalisation, entraînent une incapacité persistante, ou une anomalie congénitale [directive 2001/83/CE, article 1 (12)].

De l'autre côté, on retrouve les incidents indésirables graves qui sont liés aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles (PSL), dus à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves.

Lors d'une déclaration d'effet indésirable, on met en place des mesures correctives et préventives. On écarte l'unité de plasma avant fractionnement ou l'intermédiaire lorsque le fractionnement a débuté. On écarte le médicament avant distribution ou on le rappelle.

Notification des réactions indésirables graves

Les Etats membres veillent à ce que les établissements notificateurs (c'est-à-dire l'établissement de transfusion sanguine, le dépôt de sang hospitalier ou

l'établissement où a lieu la transfusion sanguine) disposent des procédures nécessaires pour communiquer à l'autorité compétente. La notification de toutes les informations concernant des cas suspects de réactions indésirables graves doit avoir lieu dès qu'ils en ont connaissance. Ils devront compléter la partie A et C du formulaire de notification puis l'envoyer aux autorités compétentes (*Annexe 8*).

Les établissements notificateurs doivent:

- évaluer les cas suspects de réaction indésirable grave conformément aux niveaux d'imputabilité comme défini dans la partie B du formulaire (*Annexe 8*).
- notifier à l'autorité compétente toutes les informations utiles concernant les réactions indésirables graves avec des niveaux d'imputabilité 2 et 3.
- notifier à l'autorité compétente tout cas de transmission d'agents infectieux par le sang et les composants sanguins dès qu'ils en ont connaissance.
- décrire les mesures prises à l'égard des autres composants sanguins concernés qui ont été distribués afin d'être transfusés ou utilisés en tant que plasma destiné au fractionnement.
- finaliser, au terme de l'investigation, la procédure de notification de la réaction indésirable grave en utilisant la partie C du formulaire.
- transmettre chaque année à l'autorité compétente un rapport complet sur les réactions indésirables graves en utilisant la partie D du formulaire.

Notification des incidents indésirables graves

Les établissements notificateurs doivent disposer de procédures adéquates pour communiquer aux autorités compétentes les incidents indésirables graves dès qu'ils en ont connaissance. La notification se fait par le biais du formulaire de notification rapide des incidents indésirables graves (*Annexe 9*). Les états membres doivent :

- évaluer les incidents indésirables graves pour identifier et prévenir les causes dans le processus.
- finaliser, au terme de l'investigation, la procédure de notification de l'incident indésirable grave en utilisant la partie B du formulaire.
- transmettre chaque année à l'autorité compétente un rapport complet sur les incidents indésirables graves en utilisant la partie C du formulaire.

3.3.4 Avertissement des agents transmissibles

Il est fortement recommandé qu'à chaque fois qu'un produit est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Le CHMP a mis à disposition une guideline pour alerter les patients de la possibilité de transmission d'un agent pathogène dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des MDS[57].

Concrètement, ça se traduit par l'insertion d'un paragraphe dans la section 4.4 « mises en gardes spéciales et précautions d'utilisation » du RCP : *« les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain, comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.*

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et vis-à-vis des virus non enveloppés VHA et parvovirus B19.

L'expérience clinique ne rapporte pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit ».

Pour la notice, on ajoute une phrase d'avertissement dans la section « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser le PRODUIT X ? ». Par exemple on retrouve ce type de phrase : « A chaque administration de PRODUIT X, le nom et le

numéro de lot du produit doivent être enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament ». C'est une information qui contribue à garder une trace de l'administration du produit au patient.

3.3.5 La traçabilité en pratique : exemple de la France

La France a un circuit de traçabilité bien établi. On retrouve de nombreux articles dans le code de la santé publique concernant le suivi des médicaments dérivés du sang (article R5121-183 à R5121-195).

Enregistrement des dons

La première étape est l'enregistrement des dons utilisés pour la fabrication des lots de MDS, permettant le suivi et l'identification rapide des prélèvements sanguins qui ont servi au lot de médicaments et vice et versa. De même, il permet de suivre les lots d'où proviennent les médicaments administrés aux patients et inversement.

Étiquetage

Pour ça, le conditionnement d'un médicament dérivé du sang comporte trois étiquettes détachables sur lesquelles se trouvent :

- le nom de la spécialité ;
- le dosage ;
- la forme pharmaceutique du médicament ;
- numéro d'autorisation ;
- numéro de lot ;
- nom du laboratoire ;
- la mention « médicament dérivé du sang humain » ;
- code barre reprenant tout ou une partie de ces informations ;

Les étiquettes détachables se trouvent sur le conditionnement secondaire (extérieur) et deux autres sur le conditionnement primaire.

Délivrance

Dans les établissements de santé et les autres établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), les médicaments dérivés du sang sont délivrés par la PUI lorsque le patient présente une prescription médicale nominative.

La pharmacie à usage intérieur joint au médicament un bordereau numéroté, dénommé « bordereau de délivrance et d'administration de médicaments dérivés du sang » (*Annexe 10*), sur lequel elle porte les informations suivantes :

- Le nom du prescripteur et le service auquel il appartient ;
- Les nom, prénom et date de naissance du patient auquel le médicament est destiné ;
- Les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ;
- La date de délivrance ;
- Les quantités délivrées.

Lorsque l'enregistrement est manuscrit, l'étiquette détachable du conditionnement secondaire est apposée sur le bordereau. Une copie du bordereau est conservée par la pharmacie à usage intérieur jusqu'au retour de l'original.

Puis la personne qui administre au patient le MDS complète la dernière partie du bordereau de délivrance et d'administration en y portant les informations suivantes :

- Les nom, prénom et date de naissance du patient ;
- La date d'administration ;
- La dose administrée.

Puis sur l'ordonnance, elle mentionnera la dose administrée, la date d'administration et elle collera l'étiquette détachable du conditionnement primaire. L'ordonnance sera conservée dans le dossier médical. Dans un second temps, elle appose sur le bordereau l'autre étiquette détachable du conditionnement primaire.

Le bordereau complété est immédiatement retourné à la pharmacie à usage intérieur. Si le MDS n'est pas utilisé, il est retourné à la PUI accompagné du bordereau.

Dans le cas où la PUI dispense directement au patient, tout comme les pharmaciens d'officine, le patient doit présenter une ordonnance nominative. A la délivrance du MDS, on transcrit aussitôt sur un registre spécialcoté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, ou enregistré par tout système approuvé par le ministre chargé de la santé. On retrouvera comme information : la date de naissance du patient et les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement secondaire.

Les transcriptions ou enregistrements comportent pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre différent.

Grâce à tout ce système, on enregistre chaque mouvement des lots de MDS : distribution, délivrance, dotation destinée aux soins urgents, qui permet de suivre le parcours du médicament de sa fabrication jusqu'à l'utilisation chez le patient.

Il existe deux types de traçabilité :

- Traçabilité ascendante : lorsque l'information vient du patient qui a reçu un médicament. L'information de pharmacovigilance va permettre de retrouver le lot de médicament dispensé au patient, puis on déterminera le lot de plasma utilisé pour la fabrication de ce médicament et pour finir on remontera à l'origine du plasma, celui du donneur.
- Traçabilité descendante : cette fois c'est le donneur qui signale le problème. Grâce à cette information post-don, on va suivre le parcours du plasma du donneur, déterminer à quel lot de fabrication a servi le plasma, puis le lot final de médicament. Pour finir, on va rechercher où ce lot a été distribué et remonter jusqu'aux patients qui ont reçu ce lot.

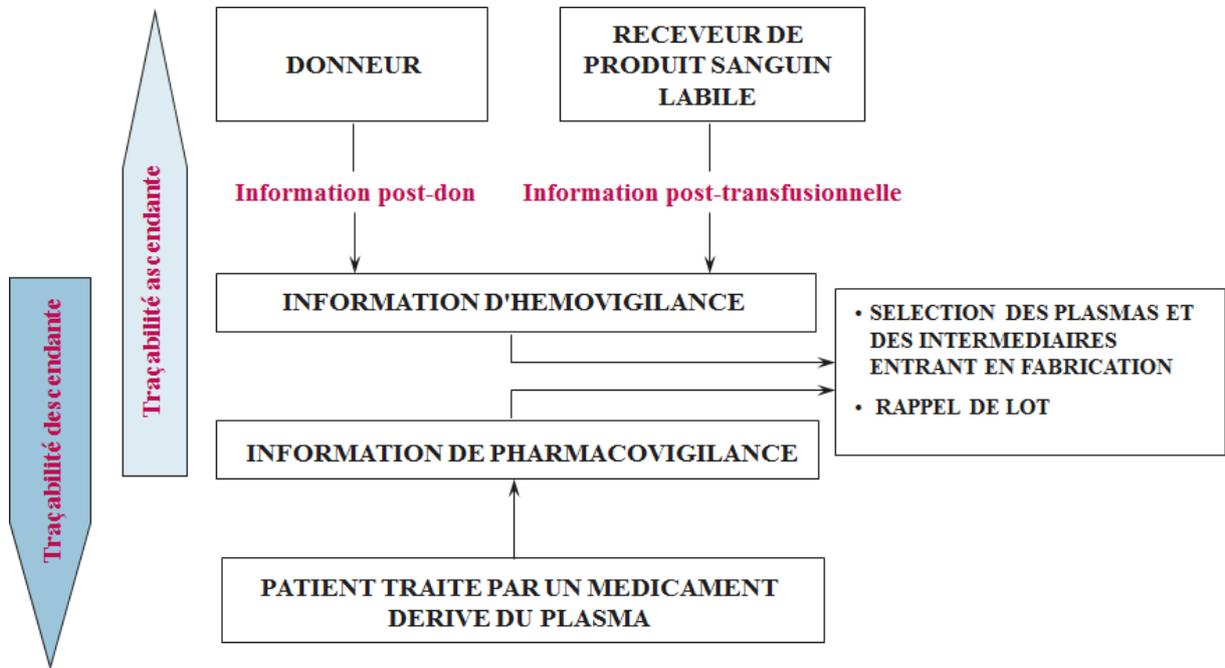


Figure 8 : SCHEMA BILAN DE L'HEMOVIGILANCE ET DE LA PHARMACOVIGILANCE, DE LA TRAÇABILITE ASCENDANTE ET DESCENDANTE.

La traçabilité est une étape importante pour les médicaments dérivés du sang ainsi que pour tous les produits sanguins labiles. C'est le lien entre le donneur et le receveur grâce à l'archivage des informations à long terme. Elle implique de nombreux acteurs : professionnels de santé, laboratoires, et patients.

Cette organisation augmente la sécurité du patient, permet de prendre des mesures correctives et permet d'anticiper et d'éviter des problèmes éventuels chez les patients (Figure 8). On pourra écarter une unité de plasma avant la fabrication ou rappeler des lots de médicaments.

Conclusion :

Le sang est un liquide précieux, symbolique, indispensable à la vie et qui fascine l'Homme depuis des centaines d'années. Avec les nouvelles connaissances et surtout les nouvelles technologies, le sang et plus particulièrement le plasma sont devenus des éléments essentiels dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Les crises sanitaires, comme celle du « sang contaminé » ont contribué à faire évoluer le statut des produits issus du plasma humain en médicaments dérivés du sang. Ils sont soumis à une réglementation très dense et stricte basée sur la sécurité virale.

Ces dernières années, le marché du plasma a connu une importante croissance d'environ 5 milliards de dollars de ventes mondiales en 2000 à près de 20 milliards de dollars en 2015 et il continue de se développer [73]. En effet, des centaines de protéines existent dans le plasma humain et quelques-unes de ces protéines sont sous investigation clinique, par exemple : la plasmine pour les caillots sanguins périphériques, ADAMTS-13 pour Purpura Thrombocytopenique Thrombotique, Protéine S pour Carence en Protéine S, Facteur II, V et X pour leurs déficits de coagulation respectifs, le Facteur H pour le SHU et le plasminogène pour la conjonctivite ligneuse.

De plus on continue les recherches sur les médicaments déjà existants, par exemple les immunoglobulines dans les maladies neurologiques (sclérose en plaque, douleur neuropathique, dermatomyosite) ou l'albumine dans l'accident vasculaire cérébral, la cirrhose, la maladie d'Alzheimer.

Néanmoins les médicaments dérivés du sang présentent quelques inconvénients. Tout d'abord, la matière première est dépendante des dons de sang et de plasma. De plus, il subsiste toujours un risque résiduel très faible que le médicament soit contaminé par un agent pathogène. Pour finir, la traçabilité et la pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang sont très strictes et contraignantes puisqu'elles engendrent beaucoup de données et de ressources.

Au moment de la crise du « sang contaminé », de nombreuses recherches sont mises en place pour proposer une alternative au MDS. Dans les années 1990, la première protéine recombinante utilisée en alternatives des produits dérivés du

plasma apparait, il s'agit du facteur VIII recombinant. Les recombinants sont des concentrés de facteurs de la coagulation issus du génie génétique. Un fragment d'ADN humain contenant le gène d'intérêt (par exemple facteur VIII ou IX) est introduit dans des cellules d'origine animale comme les cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO) ou cellules de rein d'hamster nouveau-né (BHK). La cellule contenant le gène est cultivée pour obtenir des millions de cellules identiques puis conservées dans une banque de cellules souches. Ces banques servent à ensemercer chaque lot de production. Les recombinants, après fermentation, subissent des étapes de purification et d'élimination/inactivation virale[74].

L'avantage de ces médicaments, comparés aux MDS, est qu'ils ne dépendent pas des dons de sang. Ils garantissent l'approvisionnement du traitement et réduisent considérablement le risque de contamination virale. Aujourd'hui de nombreux médicaments recombinants sont disponibles, par exemple le recombinant du facteur VIIa, facteur IX, facteur Von Willebrand. De plus, depuis 2014 sont apparus les premiers médicaments recombinants avec une demi-vie prolongée qui permettent de diminuer la fréquence d'injection du médicament ce qui est plus pratique pour le patient[75].

Le LFB possède également dans son portefeuille un médicament recombinant : ATRYN®, c'est un lacto-recombinant de l'antithrombine, issu du lait de chèvre. Il a été approuvé par le FDA le 6 février 2009. Il est fabriqué et commercialisé uniquement aux Etats-Unis.

Les recombinants présentent plusieurs avantages, d'une part le risque d'être en rupture de stock est très faible puisque la fabrication n'est pas dépendante des dons de sang. D'autre part, le risque viral semble inexistant, les derniers médicaments recombinants introduits sur le marché ne comportent plus d'albumine ou d'autres matières animales néanmoins des procédés d'inactivation virales sont inclus dans leur fabrication. A l'inverse, il faut noter que les patients ont un risque de développer des inhibiteurs dirigés contre le facteur manquant. Ce risque semble plus élevé avec les produits recombinants.

Il existe une troisième prise en charge thérapeutique des patients ayant un gène défaillant (par exemple chez les hémophiles) : la thérapie cellulaire qui consiste à

greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Le principe est de prélever des cellules soit directement chez le patient soit chez un donneur, de les purifier pour garder qu'un seul type cellulaire puis au besoin, de « corriger » les cellules. Les cellules seront ensuite amplifiées et réimplantées chez le malade [76]. Cette technique est très prometteuse et peut être utilisée dans de nombreuses maladies ou pathologies. Le LFB a construit le plus grand site européen de thérapie cellulaire aux Ulis. Celui-ci a été inauguré en 2015.

On peut constater qu'il y a une évolution permanente des techniques de fabrication, de la prise en charge thérapeutique afin de répondre au mieux aux besoins et d'améliorer la vie des patients. Cette évolution se traduit aussi au niveau de la réglementation qui est mise à jour au fur et à mesure des nouvelles connaissances.

Par exemple, en Suisse la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux a été modifiée ce qui engendre des mises à jour des ordonnances administratives. Ces mises à jour vont se répercuter sur le travail réglementaire des industriels et de l'agence responsable de l'évaluation et la surveillance du marché en Suisse : Swissmedic. Par exemple, la classification des variations va être harmonisée pour s'aligner sur la classification européenne.

En Europe avec la sortie de l'Angleterre de l'Union Européenne (brexit), de nombreux changements vont devoir être mis en place, cependant il est difficile d'évaluer tous les changements et les impacts puisqu'il s'agit d'une situation sans précédent.

Pour finir aux Etats-Unis, suite à l'élection du président Trump, une réforme sur l'organisation de la santé est à prévoir. En effet, dans l'optique de réduire les coûts, une reconnaissance des inspections entre la FDA et EMA pourrait être envisagée dans les années future. Au 1^{er} mars 2017, un accord au sujet des inspections de sites de production pharmaceutique a été signé entre la FDA et l'EMA [77]. L'accord autorisera l'Agence européenne du médicament (EMA) à utiliser les données issues des inspections menées par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, et vice-versa, et ce dès novembre 2017. Par conséquent, l'EMA ne visitera plus les sites de production américains, sauf circonstances exceptionnelles. Pour la Commission européenne, cet accord permet aux Etats membres de l'UE et à la FDA

de mieux utiliser leurs ressources en matière d'inspection de sites industriels, notamment en se concentrant sur les sites industriels hors UE et États-Unis, et éviter la multiplication des visites sur un même site. Cet accord vient renforcer l'Accord de reconnaissance mutuelle (MRA) de 1998 entre les États-Unis et l'Europe. Ce dernier comprenait déjà une annexe visant à partager les données sur les conditions GMP des sites industriels, mais la mesure n'avait pas été officiellement mise en pratique.

Bibliographie

- [1] « Les biomédicaments, une nouvelle génération de traitements. », 2011. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/les-biomedicaments-une-nouvelle-generation-de-traitements-0>.
- [2] « Le sang - Cours IFSI, fiches de soins infirmiers, astuces IDE et autres rappels de fondamentaux », 2009. .
- [3] « OMS | Médicaments essentiels », WHO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/.
- [4] « An EU - wide overview of the market of blood, blood components and plasma derivatives focusing on their availability for patients ». .
- [5] « The WorldWide Plasma Proteins Market 2014 », *The Marketing Research Bureau, Inc.*, 2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://marketingresearchbureau.com/the-worldwide-plasma-proteins-market-2014/>.
- [6] « Historique de la transfusion sanguine », *INTS | Institut national de la transfusion sanguine*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ints.fr/TransfusionHistorique.aspx>.
- [7] M. Saad, « La Royal Society », *France in the United Kingdom - La France au Royaume-Uni*, 2007. [En ligne]. Disponible sur: <https://uk.ambafrance.org/La-Royal-Society>.
- [8] J. H. Young, « JAMES BLUNDELL (1790–1878) EXPERIMENTAL PHYSIOLOGIST AND OBSTETRICIAN », *Med. Hist.*, vol. 8, n° 2, p. 159- 169, avr. 1964.
- [9] « Karl Landsteiner - Les Grands Hommes de la Transfusion Sanguine », *Donner son sang*, 2010. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.donnersonsang.com/site/page-180-karl-landsteiner--les-grands-hommes-de-la-transfusion-sanguine.html>.
- [10] S. Web, « Arnault Tzanck, fondateur du centre de transfusion sanguine en 1928 », *Tout sur la transfusion*, 2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.toutsurlatransfusion.com/actualite-transfusion-et-don-du-sang/arnault-tzanck-fondateur-du-centre-de-transfusion.php>.
- [11] M. J. Vandromme, G. McGwin, et J. A. Weinberg, « Blood transfusion in the critically ill: does storage age matter? », *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.*, vol. 17, p. 35, août 2009.
- [12] « History of Plasma Fractionation », *The Marketing Research Bureau, Inc.*[En ligne]. Disponible sur: <http://marketingresearchbureau.com/plasma-industry/history-of-plasma-fractionation/>.
- [13] « Présentation du CTSA », *Ministère des armées*, 2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.defense.gouv.fr/sante/notre-expertise/transfusion-sanguine/presentation-du-ctsa>.
- [14] É. Larousse, « Archive Larousse : Journal de l'année Édition 2000 - dossier - L'affaire du sang contaminé : trois ministres en accusation, La question de la responsabilité politique ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/archives/journaux_annee/2000/15/l_affaire_du_sang_contamine_trois_ministres_en_accusation.
- [15] D. Tabuteau, « La sécurité sanitaire, réforme institutionnelle ou résurgence des politiques de santé publique ? », *Trib. Santé*, n° 16, p. 87- 103, oct. 2007.

- [16] *Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.* .
- [17] J.-J. Lefrère et J.-F. Schved, *Transfusion en hématologie*. John Libbey Eurotext, 2010.
- [18] « La crise de la vache folle de 1985 à 2004 . Chronologies thématiques - Repères - vie-publique.fr », 13-oct-2004. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vie-publique.fr/chronologie/chronos-thematiques/crise-vache-folle-1985-2004.html>.
- [19] *Arrêté du 2 mai 2007 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention constitutive du groupement d'intérêt public dénommé « Institut national de la transfusion sanguine ».* .
- [20] « LFB, groupe pharmaceutique spécialiste en biothérapies », *LFB*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.groupe-lfb.com/>.
- [21] *Loi n° 2015-990 du 6 août 2015 pour la croissance, l'activité et l'égalité des chances économiques*. 2015.
- [22] « Rapport annuel LFB - 2016 ». .
- [23] « Les produits sanguins labiles | l'Etablissement français du sang », *EFs*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efs.sante.fr/activite/les-produits-sanguins-labiles>.
- [24] A. Farrugia et D. Scaramuccia, « The dynamics of contract plasma fractionation », *Biologicals*, vol. 46, p. 159- 167, mars 2017.
- [25] « WHO | Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation ». .
- [26] « Analyses de risque des agents transmissibles par le sang / Donneurs de sang / Populations et santé / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Populations-et-sante/Donneurs-de-sang/Analyses-de-risque-des-agents-transmissibles-par-le-sang>.
- [27] T. Burnouf, « Actualites_sur_les_medicaments_derives_du_sang », *Hématologie*, vol. 14, p. 36- 47, 2008.
- [28] T. Burnouf, « Plasma fractionation in the world: current status », *Transfus. Clin. Biol. J. Soc. Francaise Transfus. Sang.*, vol. 14, n° 1, p. 41 - 50, mai 2007.
- [29] « Dossier pharmacien hospitalier, Laboratoire LFB BIOMEDICAMENTS - édition 2015 ». .
- [30] « Annex 4 : Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/bloodproducts/publications/TRS941Annex4blood.pdf>.
- [31] « Domaines thérapeutiques », *CSL Behring*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cslbehring.ch/FR/Therapien>.
- [32] « Orphanet: Hemophilia A », *Orphanet*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98878&Ing=FR.
- [33] « Orphanet: Hemophilie B », *Orphanet*. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=13896&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-B&title=Hemophilie-B&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=13896&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-B&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-B&title=Hemophilie-B&search=Disease_Search_Simple).
- [34] « Orphanet: Maladie de von Willebrand », 2009. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/consor/cgi->

bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3497&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=von-Willebrand&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-von-Willebrand&title=Maladie-de-von-Willebrand&search=Disease_Search_Simple.

- [35] WHO, « Annex 4: Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products », 2004, Technical Report 924.
- [36] 28 World Health Assembly, *Twenty-eighth World Health Assembly, Geneva, 13-30 May 1975: part I: resolutions and decisions: annexes*. World Health Organization, 1975.
- [37] « Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin », *ICH*, 2009. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/viral-safety-evaluation-of-biotechnology-products-derived-from-cell-lines-of-human-or-animal-origin.html>.
- [38] « Directive 2002/98/EC of European parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC (O.J. L33,8.2.2003) ». .
- [39] « Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical for blood and blood components ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004484.pdf.
- [40] « Directive 2005/61/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements and notifications of serious adverse reactions and events. » [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004485.pdf.
- [41] « Directive 2005/62/EC of 30 September 2005 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards Community standards and specifications relating to a quality system for blood establishment. » .
- [42] « Guideline on plasma-derived medicinal products », 21-juill-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf.
- [43] EDQM, « Plasma humain pour fractionnement, monographie 0853 de la Pharmacopée Européenne 9ème édition 2018 (9.4). », janv-2014.
- [44] EDQM, « Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation, monographie 1646 de la Pharmacopée Européenne 9ème édition 2018 (9.4). », juill-2017.
- [45] EDQM, « Facteur VIII de coagulation humain, monographie 0275 de la Pharmacopée Européenne 9ème édition 2018 (9.4). », juill-2013.
- [46] EDQM, « Albumine humaine (solution d'), monographie 0255 de la Pharmacopée Européenne 9ème édition 2018 (9.4). », janv-2013.

- [47] EDQM, « Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse, monographie 0918 de la Pharmacopée Européenne 9ème édition 2018 (9.4). », janv-2012.
- [48] « European Blood Alliance », *European Blood Alliance*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.europeanbloodalliance.eu/>.
- [49] « Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pptaglobal.org/>.
- [50] « International plasma and fractionation association ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ipfa.nl/about-us>.
- [51] H. Abolghasemi, N. S. Hosseini-Divkalayi, et F. Seighali, « Blood donor incentives: A step forward or backward », *Asian J. Transfus. Sci.*, vol. 4, n° 1, p. 9- 13, janv. 2010.
- [52] « Non-remunerated and remunerated donors: safety and supply of plasma-derived medicinal product », 30-mai-2002. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/10/WC500004488.pdf.
- [53] « Rapport de la commission au parlement européen, au conseil, au comité économique et social européen et au comité des régions relatif à la mise en oeuvre des directives 2002/98/CE, 2004/33/CE, 2005/61/CE et 2005/62/CE établissant des normes de qualité et de sécurité pour le sang humain et les composants sanguins ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2016/FR/1-2016-224-FR-F1-1.PDF>.
- [54] « Guideline on requirements for plasma master file (PMF) certification ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/466303en_08_2004_en.pdf.
- [55] « Guideline on the scientific data requirements for a plasma master file (PMF) Revision 1 ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003663.pdf.
- [56] « Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003684.pdf.
- [57] « Guideline on the warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products », 15-déc-2011. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119001.pdf.
- [58] « Comparability of biotechnological/biological product subject to changes in their manufacturing process Q5E », 08-nov-2004. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf.
- [59] « BWP Report on viral safety of plasma-derived and urine-derived medicinal products with respect to Zika virus », 15-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/09/WC500213035.pdf.

- [60] « Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments - Perspectives politiques de l'OMS sur les médicaments, No. 09 », oct-2004. [En ligne]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6165f/#Js6165f>.
- [61] « WHO | Pharmacovigilance », WHO. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/.
- [62] « Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0).
- [63] « Directive 2010/84/UE du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_fr.pdf.
- [64] « Règlement (UE) 1235/2010 du parlement européen et du conseil du 15 décembre 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments à usage humain, le règlement (CE) 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments, et le règlement (CE) 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_fr.pdf.
- [65] « L'hémovigilance et son organisation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/(offset)/0).
- [66] « Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) | Centre régional de pharmacovigilance de Limoges ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/centre-r-gional-de-pharmacovigilance-crpv>.
- [67] « Risk management - Risk-management plans ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp.
- [68] *Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance pris pour application de l'article L. 666-12 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat). 1994.*
- [69] « Guide pour la mise en place d'un système national d'hémovigilance [A guide to establishing a national haemovigilance system]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017. Licence : CC BY- NC- SA 3.0 IGO. » [En ligne]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255554/1/9789242549843-fre.pdf>.
- [70] « ISTARÉ : IHN – International Haemovigilance Network ». .
- [71] *Décret n° 2006-99 du 1er février 2006 relatif à l'Etablissement français du sang et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) | Legifrance. .*

- [72] G. Daurat, « Le signalement et la déclaration des incidents graves de la chaîne transfusionnelle », *Transfus. Clin. Biol.*, vol. 17, n° 5, p. 362- 365, déc. 2010.
- [73] « A Look to the Future », *The Marketing Research Bureau, Inc.*[En ligne]. Disponible sur: <http://marketingresearchbureau.com/plasma-industry/a-look-to-the-future/>.
- [74] CNHIM, « Facteurs antihémophilique : traitement substitutif de l'hémophilie A et B », 2003.
- [75] « Veilles et nouvelles dans le monde de l'hémophilie et des maladies hémorragiques rares », *Association Française des Hémophiles*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.afh.asso.fr/Veilles-et-nouvelles-dans-le-monde>.
- [76] « Thérapie cellulaire > Institut Des Biothérapies ». .
- [77] « Inspections : accord entre l'EMA et la FDA - Industrie Pharmaceutique ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.industrie.com/pharma/inspections-accord-entre-l-ema-et-la-fda,82040>.

ANNEXES :

Annexe 1 - Protéines du plasma humain.

Annexe 2 - Produits plasmatique et applications clinique.

Annexe 3 - Table des bases légales en Europe pour les MDS

Annexe 4 - Organisation du Common Technical Document (CTD) pour l'enregistrement d'un médicament à usage Humain (ICH M4).

Annexe 5 - Monographies disponibles à la pharmacopée européenne.

Annexe 6 - Questionnaire Pré don à compléter par le donneur potentiel, revu et discuter avec le médecin lors de l'entretien.

Annexe 7 - Enregistrement des données concernant la traçabilité conformément à l'article 4 de la directive 2005/61/CE.

Annexe 8 - Formulaire de notification des réactions indésirables graves, ANNEXE II de la directive 2005/61/CE.

Annexe 9 - Formulaire de notification des incidents indésirables graves, ANNEXE III de la directive 2005/61/CE.

Annexe 10 - Modèle de bordereau de traçabilité utilisé à l'hôpital.

Annexe 1 – Protéines du plasma humain.

Major proteins	Daltons	mg/litre
• Albumin	68 000	40 000
• IgG	150 000	12 500
Protease inhibitors		
• Alpha-2-macroglobulin	815 000	2 600
• Alpha-1-antitrypsin	52 000	1 500
• C1-esterase inhibitor	104 000	170
• Antithrombin	58 000	100
• Heparin cofactor II	65 000	100
• Alpha-2-antiplasmin	69 000	70
Protease		
• ADAMTS13	190	1
Fibrinolytic proteins		
• Plasminogen	92 000	200
• Histidine-rich glycoprotein	75 000	100
Coagulation factors and anti-coagulant proteins		
• Fibrinogen	340 000	3 000
• Fibronectin	250 000	300
• Prothrombin	72 000	150
• Factor XIII	320 000	30
• Protein S	69 000	29
• Von Willebrand Factor (monomer)	220 000	10
• Factor II ^a	72 000	150
• Factor X	59 000	10
• Factor V	286 000	7
• Factor XI	80 000	5
• Factor IX	57 000	5
• Factor XII	76 000	40
• Protein C	57 000	4
• Factor VII	50 000	0.5
• Factor VIII	330 000	0.3
Cytokines^b		
• Interleukin-2	15 000	Traces
• Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	20 000	< 30 pg/ml
• Erythropoietin	34 000	0.3 µg/litre

Source: Adapted from references 5 and 6.

^a Factor II is the zymogen plasma protein which upon activation generates thrombin, one of the components of fibrin sealant (fibrin glue).

^b There are several cytokines present in traces in plasma. G-CSF and erythropoietin for therapeutic use are obtained by recombinant technology.

Annexe 2 – Produits plasmatique et applications clinique.

Products	Main indications
Albumin	
Human serum albumin	Volume replacement
Blood coagulation factors	
Factor VIII ^a	Haemophilia A
Prothrombin complex	Complex liver diseases; warfarin or coumarin derivatives reversal ^b
Factor IX	Haemophilia B
Factor VII	Factor VII deficiency
Von Willebrand factor	Von Willebrand factor deficiency (type 3 and severe forms of type 2)
Factor XI	Haemophilia C (factor XI deficiency)
Fibrinogen	Fibrinogen deficiency
Factor XIII	Factor XIII deficiency
Activated PCC	Haemophilia with anti-factor VIII (or factor IX) inhibitors
Protease inhibitors	
Antithrombin	Antithrombin deficiency
Alpha 1 antitrypsin	Congenital deficiency of alpha 1 antitrypsin with clinically demonstrable panacinar emphysema
C1-inhibitor	Hereditary angioedema
Anticoagulants	
Protein C	Protein C deficiency
Fibrin sealant (fibrin glue)^d	Topical haemostatic/healing/sealing agent (surgical adjunct)

^a Some factor VIII concentrates containing von Willebrand factor are effective for the treatment of von Willebrand disease

^b Prothrombin complex contains factor II, factor VII, factor IX, and factor X. The content of factor VII may vary depending upon products.

^c May be used, in the absence of purified plasma products, for substitutive therapy in factor VII, factor X, or protein C deficiency. Whenever available, purified factor IX should be used to treat haemophilia B.

^d Product obtained by mixing a concentrate rich in fibrinogen and a concentrate rich in thrombin.

Products	Main indications
Intramuscular immunoglobulins (IMIG)	
Normal (polyvalent)	Prevention of hepatitis A (also rubella, and other specific infections)
Hepatitis B	Prevention of hepatitis B
Tetanus	Treatment or prevention of tetanus infection
Anti-Rho (D)	Prevention of haemolytic disease of the newborn
Rabies	Prevention of rabies infection
Varicella/zoster	Prevention of chickenpox infection
Intravenous immunoglobulins (IVIG)	
Normal (polyvalent)	Replacement therapy in immune deficiency states;
Cytomegalovirus (CMV)	Prevention of CMV infection (e.g. after bone marrow transplantation)
Hepatitis B	Prevention of HBV infection (e.g. liver transplant)
Rho (D)	Prevention of haemolytic disease of the newborn

Annexe 3 – Table des bases légales en Europe pour les MDS.

Special regulations for medicinal products derived from human blood or human plasma, in addition to general regulations for biological medicinal products								
Major scope	Legal framework, definitions, scope/purpose		Documentation	Production			Quality system	
				Quality and safety requirements				
	2001/83/EC	2002/98/EC	2003/63/EC, Annex I	European Pharmacopoea	2004/33/EC	2005/61/EC	2005/62/EC	2003/94/EC GMP
Plasma as raw or starting material					x	x	x	
Collection, testing, including traceability, reporting of adverse events	Art. 109: Ref. to 2002/98/EC	x ¹⁰	Part III. 1.1 PMF format and procedure, incl. AU ¹¹	See Annex II, III				
Processing, storage, transport								GMP guide incl. Annex 14
Medicinal product								
Manufacture	Art. 115		3.2.1.1-2	See Annex II, III				GMP guide incl. Annex 14
	Supervision of consistency and virus clearance		Requirements for plasma as raw and starting materials					
MA dossier			Part III. 1.1 Ref. to PMF ¹² in 2nd step, incl. AU					
Record keeping								
Up to and including the facility to which blood/plasma is delivered		x				x	x	
Through complete chain from donation to finished product and vice versa			Part III. 1.1					GMP guide incl. Annex 14
Wholesale distribution	Art 83 MS may apply more stringent requirements							
Supervision	Art. 114.2, 115							
Including official batch release								

¹⁰ "x" indicates that the complete document is an addition to the general regulations for biological medicinal products

¹¹ AU: Annual update

¹² The MA dossier may refer to more than one PMF

Annexe 4 – Organisation du Common Technical Document (CTD) pour l'enregistrement d'un médicament à usage Humain (ICH M4).

Module 1: Administrative Information and Prescribing Information

- 1.1 Table of Contents of the Submission Including Module 1
- 1.2 Documents Specific to Each Region (for example, application forms, prescribing information)

Module 2: Common Technical Document Summaries

- 2.1 Common Technical Document Table of Contents (Modules 2-5)
- 2.2 CTD Introduction
- 2.3 Quality Overall Summary
- 2.4 Nonclinical Overview
- 2.5 Clinical Overview
- 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries
 - Pharmacology
 - Pharmacokinetics
 - Toxicology
- 2.7 Clinical Summary
 - Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
 - Clinical Pharmacology Studies
 - Clinical Efficacy
 - Clinical Safety
 - Literature References
 - Synopses of Individual Studies

Module 3: Quality

- 3.1 Table of Contents of Module 3
- 3.2 Body of Data
- 3.3 Literature References

Module 4: Nonclinical Study Reports

- 4.1 Table of Contents of Module 4
- 4.2 Study Reports
- 4.3 Literature References

Module 5: Clinical Study Reports

- 5.1 Table of Contents of Module 5
- 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies
- 5.3 Clinical Study Reports
- 5.4 Literature References

Annexe 5 – Monographies disponibles à la pharmacopée européenne.

Monograph Title
Fibrin sealant kit (0903)
Human albumin injection, iodinated (1922)
Human albumin solution (0255)
Human anti-D immunoglobulin (0557)
Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (1527)
Human antithrombin III concentrate (0878)
Human coagulation factor VII (1224)
Human coagulation factor VIII (0275)
Human coagulation factor IX (1223)
Human coagulation factor XI (1644)
Human fibrinogen (0024)
Human hepatitis A immunoglobulin (0769)
Human hepatitis B immunoglobulin (0722)
Human hepatitis B immunoglobulin for intravenous administration (1016)
Human measles immunoglobulin (0397)
Human normal immunoglobulin (0338)
Human normal immunoglobulin for intravenous administration (0918)
Human plasma for fractionation (0853)
Human plasma (pooled and treated for virus inactivation) (1646)
Human prothrombin complex (0554)
Human rabies immunoglobulin (0723)
Human rubella immunoglobulin (0617)
Human tetanus immunoglobulin (0398)
Human varicella immunoglobulin (0724)
Human varicella immunoglobulin for intravenous administration (1528)
Human von Willebrand factor (2298)
Technetium (99mTc) human albumin injection (0640)
Technetium (99mTc) macrosalb injection (0296)
Technetium (99mTc) microspheres injection (0570)



Document de préparation à l’entretien préalable au don de sang

Il vous est demandé de répondre à plusieurs questions au sujet de votre santé, mais aussi de votre mode de vie ou de vos voyages, afin de nous aider à évaluer si vous pouvez donner votre sang.

Chacune des questions posées est importante, pour votre propre santé et pour celle des personnes qui recevront votre sang. La sécurité des malades dépend de l’exactitude de vos réponses et cet impératif de sécurité explique que certains critères conduisent à la contre-indication au don.

Prenez tout le temps nécessaire pour lire et remplir ce questionnaire dans sa totalité, et répondez sincèrement aux questions.

Les réponses aux questions posées dans ce questionnaire sont obligatoires.

Si vous n’êtes pas certain(e) des réponses à apporter, cocher la case « Je ne sais pas »

pour que la question soit précisément abordée lors de l’entretien préalable au don.

Après l’avoir complété, vous remettrez ce questionnaire au médecin ou à l’infirmier(e) qui vous recevra. Il (elle) vous posera des questions complémentaires et répondra à vos interrogations.

À l’issue de cet entretien prédon, vous signerez un document intitulé « fiche de prélèvement » qui est conservé comme attestant de votre consentement au prélèvement et de la sincérité de vos réponses. Les informations recueillies sont confidentielles et soumises au secret médical. Quant au questionnaire, il sera détruit après votre don.

Vous avez la possibilité de renoncer au don avant le début de celui-ci et la possibilité d’interrompre votre don à tout moment sans gêne ni embarras.

Merci beaucoup de votre participation au don de sang

N’offrez jamais votre sang dans le but d’obtenir un test de dépistage. Le médecin ou l’infirmier(e) peut vous indiquer où vous adresser pour cela.

Pourquoi des questions sur votre état de santé ?

Pour rechercher à la fois si vous pouvez donner sans danger pour les malades qui recevront votre sang mais aussi pour vous-même. Ainsi, les questions visent à rechercher des maladies et des traitements qui pourraient contre-indiquer le don pour votre sécurité et celle du receveur.

A - ÉTAT DE SANTÉ POUR POUVOIR DONNER DU SANG

1 Vous sentez-vous en forme pour donner votre sang ? Oui Non Je ne sais pas

2 Avez-vous :

A consulté un médecin dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas

B réalisé des examens de santé (bilan biologique, radiographies...) dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas

C pris des médicaments (même ceux que vous prenez tous les jours) ? Oui Non Je ne sais pas
Si oui, quand et lesquels ?.....

D eu une injection de désensibilisation pour allergie dans les 15 derniers jours ? Oui Non Je ne sais pas

- 3** Avez-vous été vacciné(e) :
- A** contre l'hépatite B ? Oui Non Je ne sais pas
- B** contre d'autres maladies dans le dernier mois ? Oui Non Je ne sais pas
- C** contre le tétanos dans 2 dernières années (rappel) ? Oui Non Je ne sais pas
- 4** Avez-vous eu récemment des saignements (du nez, des hémorroïdes, des règles abondantes) ? Oui Non Je ne sais pas
- 5** Avez-vous ressenti dans les jours ou semaines qui précèdent une douleur thoracique ou un essoufflement anormal à la suite d'un effort ? Oui Non Je ne sais pas
- 6** Avez-vous été traité(e) dans les 2 dernières années pour un psoriasis important ? Oui Non Je ne sais pas
- 7** Avez-vous une maladie qui nécessite un suivi médical régulier ?
Si oui, laquelle ? _____ Oui Non Je ne sais pas
- 8** Avez-vous prévu une activité avec efforts physiques (sportive ou professionnelle) juste après votre don ? Si oui, laquelle : Oui Non Je ne sais pas

Au cours de votre vie

- 9** Avez-vous déjà consulté un cardiologue ?
Si oui pourquoi ? _____ Oui Non Je ne sais pas
- 10** Avez-vous déjà été opéré(e) ou hospitalisé(e) ? Oui Non Je ne sais pas
- 11** Avez-vous eu de l'asthme, une réaction allergique importante, notamment lors d'un soin médical ? Oui Non Je ne sais pas
- 12** Avez-vous une maladie de la coagulation du sang ? Oui Non Je ne sais pas
- 13** Avez-vous eu une anémie, un manque de globules rouges, un traitement pour compenser un manque de fer ? Oui Non Je ne sais pas
- 14** Avez-vous eu un diagnostic de cancer (y compris mélanome, leucémie, lymphome...) ? Oui Non Je ne sais pas
- 15** Avez-vous eu un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, des crises d'épilepsie, des convulsions (en dehors de l'enfance), des syncopes répétées ? Oui Non Je ne sais pas

Pour les femmes

- 16** Êtes-vous actuellement enceinte ou l'avez-vous été dans les 6 derniers mois ?
Précisez le nombre de grossesses que vous avez eues au cours de votre vie : ... Oui Non Je ne sais pas

► Pourquoi des questions sur les voyages ?

Pour rechercher si vous pourriez être porteur d'une maladie transmissible par le sang acquise lors d'un séjour dans un pays (ou territoire) dans lequel la maladie est présente.

Les questions suivantes visent à rechercher des maladies pouvant passer inaperçues chez vous (infection par les virus West Nile, dengue, chikungunya...) ou être silencieuses pendant plusieurs mois ou années après le retour du séjour (paludisme, maladie de Chagas...), alors qu'elles peuvent se transmettre par le sang et conduire à des infections graves chez certains malades. Un délai peut être nécessaire avant de donner son sang afin d'empêcher la transmission de ces maladies au receveur.

B - RISQUES LIÉS AUX VOYAGES

- 17** Avez-vous voyagé au moins une fois dans votre vie hors du continent européen ?
Si oui, précisez : Amérique du Nord, Amérique Centrale ou du Sud, Asie, Afrique, Océanie Oui Non Je ne sais pas
- 18** Si vous avez déjà voyagé, avez-vous séjourné dans les 3 dernières années hors du continent européen (même pour une escale) ?
Si oui, précisez le(s) pays : Oui Non Je ne sais pas
- 19** Avez-vous déjà fait une crise de paludisme (malaria) ou une fièvre inexplicable pendant ou après un séjour dans un pays où sévit le paludisme ? Oui Non Je ne sais pas
- 20** Avez-vous voyagé hors de la France métropolitaine durant le dernier mois (même pour une escale) ?
Si oui, précisez où : Oui Non Je ne sais pas

- 21** Avez-vous séjourné (plus d'un an cumulé) au Royaume-Uni entre 1980 et 1996 ? Oui Non Je ne sais pas
- 22** Avez-vous eu un diagnostic de maladie de Chagas ? Oui Non Je ne sais pas
- 23** Votre mère est-elle née en Amérique du sud ? Oui Non Je ne sais pas

Pourquoi des questions aussi variées ?

Chaque don de sang est systématiquement testé pour rechercher un certain nombre d'agents infectieux connus. Ces questions visent à rechercher si vous avez été infecté par un agent **non dépisté sur le don** mais transmissible au receveur.

C - RISQUES D'ÊTRE PORTEUR D'UNE INFECTION TRANSMISSIBLE PAR LE SANG

- 24** Êtes-vous allé(e) chez le dentiste dans les 7 derniers jours ? Oui Non Je ne sais pas
- 25** Avez-vous eu de la fièvre (> 38 °C), un problème infectieux dans les 15 derniers jours ? Oui Non Je ne sais pas
- 26** Avez-vous eu une lésion ou une infection de la peau dans les 15 derniers jours ? Oui Non Je ne sais pas
- 27** Avez-vous été en contact avec une personne ayant une maladie contagieuse au cours du dernier mois ? Oui Non Je ne sais pas
Si oui, quelle maladie ? _____
- 28** Avez-vous fait un tatouage ou un piercing (y compris percement d'oreilles) dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas
- 29** Avez-vous été en contact avec du sang humain par piqûre, plaie ou projection dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas
- 30** Avez-vous été traité(e) par acupuncture, mésothérapie ou pour une sclérose des varices dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas
- 31** Avez-vous eu une endoscopie (fibroscopie, gastroscopie, coloscopie...) dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas
- 32** Avez-vous eu plusieurs infections urinaires au cours des 12 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas

Au cours de votre vie

- 33** Avez-vous déjà reçu une transfusion sanguine ou une greffe d'organe ? Oui Non Je ne sais pas
- 34** Avez-vous eu une greffe de cornée ou de dure-mère ? Oui Non Je ne sais pas
- 35** Avez-vous reçu un traitement par hormone de croissance avant 1989 ? Oui Non Je ne sais pas
- 36** Un membre de votre famille a-t-il été atteint d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie de Gertsman-Sträussler-Scheinker, insomnie fatale familiale ? Oui Non Je ne sais pas

Pourquoi des questions intimes ?

Au travers des questions suivantes, nous cherchons à savoir si vous avez pu **contracter le virus du sida (VIH), les virus des hépatites B et C (VHB et VHC) ou le virus HTLV.**

En effet, même si ces virus sont dépistés systématiquement sur chaque don de sang, et malgré la performance des tests utilisés, il existe une période appelée « fenêtrage silencieuse » au début d'une contamination dont la durée est variable selon les virus. **Pendant cette période, le test de dépistage reste négatif et ne détecte pas l'infection recherchée.** Pourtant, le virus est déjà présent dans le sang et si le don a lieu pendant cette période, l'infection risque d'être transmise au malade lors de la transfusion.

Lisez attentivement les questions ci-dessous. Vous pourrez compléter cette partie du questionnaire avec le médecin ou l'infirmier(e) lors de l'entretien prédon.

D - AUTRES RISQUES D'ÊTRE PORTEUR D'UNE INFECTION TRANSMISSIBLE PAR LE SANG

- 37** Avez-vous déjà été testé positif pour le VIH (virus du SIDA), pour le VHB (virus de l'hépatite B), pour le VHC (virus de l'hépatite C) ou le virus HTLV ? Oui Non Je ne sais pas
- 38** Pensez-vous avoir besoin d'un test de dépistage pour le VIH, le VHB, le VHC ? Oui Non Je ne sais pas

39 À votre connaissance, une personne de votre entourage est-elle porteuse de l'hépatite B ? Oui Non Je ne sais pas

40 Avez-vous déjà utilisé, par voie injectable, des drogues ou des substances dopantes non prescrites par un médecin (même une seule fois) ? Oui Non Je ne sais pas

Dans les quatre derniers mois,

A Avez-vous eu plus d'un (une) partenaire sexuel(le)* ? Oui Non Je ne sais pas

B À votre connaissance, votre partenaire a-t-il (elle) eu un(e) autre partenaire sexuel ? Oui Non Je ne sais pas

41 **C** Avez-vous eu une infection sexuellement transmissible (infection à Chlamydia ou Gonocoque, Herpès génital, Syphilis par exemple) ? Oui Non Je ne sais pas

D À votre connaissance, votre partenaire a-t-il (elle) eu une infection sexuellement transmissible (infection à Chlamydia ou Gonocoque, Herpès génital, Syphilis par exemple) ? Oui Non Je ne sais pas

42 Avez-vous eu un rapport sexuel en échange d'argent ou de drogue dans les 12 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas

Pour les hommes

A Avez-vous eu dans les 12 derniers mois, un rapport sexuel avec un autre homme ? Oui Non Je ne sais pas

43 **B** Si vous avez répondu oui à la question précédente, avez-vous eu plus d'un partenaire masculin dans les 4 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas

Pour les femmes

44 Avez-vous eu, un rapport sexuel avec homme qui, à votre connaissance, a eu un rapport sexuel avec un autre homme dans les 12 derniers mois ? Oui Non Je ne sais pas

Dans les 12 derniers mois

Avez-vous eu un rapport sexuel avec un(e) partenaire qui, à votre connaissance :

A est infecté(e) par le VIH, le VHC, le VHB ou l'HTLV ? Oui Non Je ne sais pas

45 **B** a utilisé, par voie injectable, des drogues ou des substances dopantes non prescrites par un médecin ? Oui Non Je ne sais pas

C a eu un rapport sexuel en échange d'argent ou de drogue ? Oui Non Je ne sais pas

* sauf pour les relations exclusivement entre femmes

Que vous puissiez ou non donner votre sang, merci d'avoir fait cette démarche



En application des dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée, nous vous informons que certaines des informations qui vous sont demandées notamment à l'occasion du questionnaire prédon et de l'entretien préalable au don feront l'objet d'un enregistrement informatique par l'établissement français du sang ainsi que certaines informations vous concernant collectées à l'occasion du don de sang lui-même. Les résultats de qualification biologique du don feront l'objet d'un traitement informatique par l'établissement français du sang. Ce traitement est destiné à permettre la gestion des donneurs et des receveurs de sang. Vous disposez d'un droit d'accès, et, en cas d'inexactitude, de rectification et de suppression. Pour exercer ces droits, il suffit de vous adresser au directeur de l'établissement de transfusion sanguine de la région dont dépend le site de collecte. Toutes les mesures nécessaires sont prises pour assurer la protection, la sécurité et la confidentialité des données personnelles concernant le donneur, fournies et collectées par nos services lors de l'entretien prédon et du don en ce compris des résultats de qualification biologique du don, afin d'empêcher la divulgation non autorisée des données traitées et notamment de l'identité du donneur, des informations relatives à sa santé et des résultats des examens pratiqués.

Annexe 7 – Enregistrement des données concernant la traçabilité conformément à l'article 4, ANNEXE I de la directive 2005/61/CE.

PAR LES ÉTABLISSEMENTS DE TRANSFUSION SANGUINE

- 1) Identification de l'établissement de transfusion sanguine
- 2) Identification du donneur de sang
- 3) Identification de l'unité de sang
- 4) Identification de chaque composant sanguin
- 5) Date de collecte (jour/mois/année)
- 6) Établissements auxquels des unités de sang ou des composants sanguins sont distribués, ou destination ultérieure

PAR LES ÉTABLISSEMENTS DÉFINIS AU POINT F) DE L'ARTICLE 1^{er}

- 1) Identification du fournisseur du composant sanguin
 - 2) Identification du composant sanguin délivré
 - 3) Identification du receveur transfusé
 - 4) Pour les unités de sang non transfusées, confirmation de la destination ultérieure
 - 5) Date de transfusion ou d'autre destination (jour/mois/année)
 - 6) Numéro de lot du composant, s'il y a lieu
-

**Annexe 8 – Formulaire de notification des réactions indésirables graves,
ANNEXE II de la directive 2005/61/CE.**

PARTIE A

Formulaire de notification rapide des cas suspects de réactions indésirables graves

Établissement notificateur

Identification de la notification

Date de notification (jour/mois/année)

Date de transfusion (jour/mois/année)

Âge et sexe du receveur

Date de la réaction indésirable grave (jour/mois/année)

La réaction indésirable grave se rapporte à:

- du sang total
 - des globules rouges
 - des plaquettes
 - du plasma
 - autre (*préciser*)
-

Type de réaction(s) indésirable(s) grave(s)

- Hémolyse immunologique due à une incompatibilité ABO
 - Hémolyse immunologique due à un autre allo-anticorps
 - Hémolyse non immunologique
 - Infection bactérienne transmise par transfusion
 - Anaphylaxie/hypersensibilité
 - Syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnelle (TRALI)
 - Infection virale transmise par transfusion (VHB)
 - Infection virale transmise par transfusion (VHC)
 - Infection virale transmise par transfusion (VIH-1/2)
 - Infection virale transmise par transfusion, autre (*préciser*)
 - Infection parasitaire transmise par transfusion (paludisme)
 - Infection parasitaire transmise par transfusion, autre (*préciser*)
 - Purpura post-transfusionnel
 - Maladie du greffon contre l'hôte
 - Autre(s) réaction(s) grave(s) (*préciser*)
-

Niveau d'imputabilité (NE, 0-3)

PARTIE B

Réactions indésirables graves — niveaux d'imputabilité

Niveaux d'imputabilité destinés à l'évaluation des réactions indésirables graves

Niveau d'imputabilité		Explication
NE	Non évaluable	Lorsque les données sont insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.
0	Exclu	Lorsque les éléments probants ne peuvent être mis en doute et permettent d'attribuer la réaction indésirable à d'autres causes.
	Improbable	Lorsque les éléments d'appréciation disponibles incitent clairement à attribuer la réaction indésirable à des causes autres que le sang ou les composants sanguins.
1	Possible	Lorsque les éléments d'appréciation disponibles ne permettent d'attribuer clairement la réaction indésirable ni au sang ou au composant sanguin ni à d'autres causes.
2	Probable	Lorsque les éléments d'appréciation disponibles incitent clairement à attribuer la réaction indésirable au sang ou au composant sanguin.
3	Certain	Lorsque des éléments probants ne peuvent être mis en doute et permettent d'attribuer la réaction indésirable au sang ou au composant sanguin.

PARTIE C

Formulaire de confirmation de réactions indésirables graves

Établissement notificateur

Identification de la notification

Date de confirmation (jour/mois/année)

Date de la réaction indésirable grave (jour/mois/année)

Confirmation de la réaction indésirable grave (oui/non)

Niveau d'imputabilité (NE, 0-3)

Modification du type de réaction indésirable grave (oui/non)

Si oui, préciser.

Évolution clinique (lorsqu'elle est connue)

- Rétablissement complet
- Séquelles mineures
- Séquelles graves
- Décès

PARTIE D

Formulaire de notification annuelle des réactions indésirables graves

Établissement notificateur

Période de référence

Le présent tableau concerne:		Nombre d'unités délivrées (nombre total d'unités délivrées au moyen d'un nombre donné de composants sanguins)					
<input type="checkbox"/> du sang total <input type="checkbox"/> des globules rouges <input type="checkbox"/> des plaquettes <input type="checkbox"/> du plasma <input type="checkbox"/> autre <i>(utiliser un tableau séparé pour chaque composant)</i>		Nombre de receveurs transfusés (nombre total de receveurs transfusés au moyen d'un nombre donné de composants sanguins) <i>(s'il est disponible)</i>					
		Nombre d'unités transfusées [nombre total de composants sanguins (unités) transfusés durant la période de référence] <i>(s'il est disponible)</i>					
		Nombre total notifié	Nombre de réactions indésirables graves ayant un niveau d'imputabilité de 0 à 3, après confirmation (voir annexe II, partie A)				
		Nombre de décès					
			Non évaluable	Niveau 0	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Hémolyse immunologique	Due à une incompatibilité ABO	Total					
		Décès					
	Due à un autre allo-anticorps	Total					
		Décès					
Hémolyse non immunologique		Total					
		Décès					
Infection bactérienne transmise par transfusion		Total					
		Décès					
Anaphylaxie / Hypersensibilité		Total					
		Décès					
Syndrome de détresse respiratoire post-transfusionnelle (TRALI)		Total					
		Décès					
Infection virale transmise par transfusion	VHB	Total					
		Décès					
	VHC	Total					
		Décès					
	VIH 1/2	Total					
		Décès					
	Autre <i>(préciser)</i>	Total					
		Décès					
Infection parasitaire transmise par transfusion	Paludisme	Total					
		Décès					
	Autre <i>(préciser)</i>	Total					
		Décès					

Purpura post-transfusionnel	Total					
	Décès					
Maladie du greffon contre l'hôte	Total					
	Décès					
Autre(s) réaction(s) grave(s) (préciser)	Total					
	Décès					

**Annexe 9 – Formulaire de notification des incidents indésirables graves,
ANNEXE III de la directive 2005/61/CE.**

PARTIE A

Formulaire de notification rapide des incidents indésirables graves

Établissement notificateur				
Identification de la notification				
Date de notification (jour/mois/année)				
Date de l'incident indésirable grave (jour/mois/année)				
Incident indésirable grave pouvant affecter la qualité et la sécurité du composant sanguin en raison d'un problème lié:	Précisions			
	Produit défectueux	Équipement défectueux	Erreur humaine	Autre (préciser)
à la collecte du sang				
à la collecte par aphérèse				
au contrôle des dons				
à la transformation				
à la conservation				
à la distribution				
au matériel				
à un autre facteur (préciser)				

PARTIE B

Formulaire de confirmation d'incidents indésirables graves

Établissement notificateur
Identification de la notification
Date de confirmation (jour/mois/année)
Date de l'incident indésirable grave (jour/mois/année)
Analyse des principales causes (détails)
Mesures correctives mises en place (détails)

PARTIE C

Formulaire de notification annuelle des incidents indésirables graves

Établissement notificateur					
Période de référence		1 ^{er} janvier-31 décembre (année)			
Nombre total d'unités de sang et de composants sanguins transformés:					
Incident indésirable grave affectant la qualité et la sécurité du composant sanguin en raison d'un problème lié:	Nombre total	Précisions			
		Produit défectueux	Équipement défectueux	Erreur humaine	Autres (préciser)
à la collecte du sang					
à la collecte par aphérèse					
au contrôle des dons					
à la transformation					
à la conservation					
à la distribution					
au matériel					
à un autre facteur (préciser)					

Annexe 10 – Modèle de bordereau de traçabilité utilisé à l'hôpital.

DÉSIGNATION DE L'ÉTABLISSEMENT

**PRESCRIPTION,
DÉLIVRANCE ET ADMINISTRATION
DE MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG**

Art. R. 5121-187 à 190 du code de la santé publique

CARNET N° **027379** BORDEREAU N° **1**

PRESCRIPTION

IDENTITÉ DU PATIENT
ou étiquette du patient

Nom : _____

Nom de jeune fille : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Poids : _____

Unité de soins : _____

Désignation du produit : _____

Dosage (en g, UI ou ml) : _____

Posologie journalière : _____

Durée prévue du traitement : _____

Indications : _____

PRESCRIPTEUR : Nom : _____ Date : _____ Signature : _____

Prénom : _____ Fonction : _____ Heure : _____

DÉLIVRANCE

IDENTITÉ DU PATIENT à remplir par le pharmacien
ou étiquette du patient

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Nom du prescripteur : _____

Service : _____

Désignation du produit délivré : _____

Date de la délivrance : _____ à _____ h _____

Quantité délivrée : _____

N° d'ordonnancier : _____

N° de lot : _____

Nom de la personne ayant délivré le produit : _____

*Étiquette détachable
du conditionnement extérieur*

Étiquettes supplémentaires au dos
du bordereau

ADMINISTRATION

Nom du patient :
ou étiquette du patient

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Désignation du produit administré : _____

Date de l'administration : _____ à _____ h _____

Dose administrée : _____

Nom de la personne ayant administré le produit : _____

Observations : _____

*Étiquette détachable
du conditionnement primaire*

Étiquettes supplémentaires au dos
du bordereau

Tout médicament non utilisé doit être retourné à la pharmacie accompagné du bordereau.

Date du retour : _____ Désignation du produit retourné : _____

Quantité retournée : _____ N° des lots retournés : _____

1 - EXEMPLAIRE À RETOURNER À LA PHARMACIE APRES ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT

↑↑

DÉTACHER LA LIASSE SUIVANT LE POINTILLÉ DE GAUCHE

↑↑

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom:LEFEBVRE
Prénom:Laurine

Titre de la thèse : Réglementation et problématiques des médicaments dérivés du sang

Mots-clés:Médicaments dérivés du sang (MDS), fractionnement du plasma, plasma master file (PMF), sécurité virale,directive 2002/98/CE.

Résumé:Suite au scandale du« sang contaminé » dans les années 80, il y a eu une profonde réorganisation de la transfusion et de la fabrication des produits issus du sang en France et en Europe ; ceux-ci sont devenus des médicaments ce qui implique une réglementation spécifique et une autorisation préalable à la mise sur le marché (AMM). Le dossier réglementaire sera équivalent à celui d'un médicament classique mais comportera des particularités supplémentaires notamment dû au risque de transmission d'agents pathogènes. On développe la notion de sécurité virale qui repose sur trois éléments : la qualité de la matière première (le plasma), le procédé de fabrication qui doit inclure des étapes d'élimination et d'inactivation virale, et pour finir la pharmacovigilance et la traçabilité ascendante et descendante. En plus du dossier de mise sur le marché, le médicament dérivé du sang doit également être accompagné par un dossier permanent du plasma.

Membres du jury:

Président de jury et directeur de thèse : Mr Sergheraert Eric, Professeur de droit et économie de la santé, faculté de pharmacie Lille 2

Assesseur : Mr Tagzirt Madjid, Maître de conférences en hématologie, faculté de pharmacie de Lille 2

Membre extérieur : Mr Mornay Emmanuel, Pharmacien et Responsable Unité Conformité Réglementaire, LFB (Lille)